

KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS

3-KINOLINKARBONSAVAK SZINTÉZISE, TAUTOMÉRIÁJA ÉS
REAKCIÓI

FRANK JUDIT

1980

T A R T A L O M J E G Y Z É K

BEVEZETÉS	1.
1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	
1.1. 4-Kinolon-3-karbonsav származékok előállítása	4.
1.1.1. Orto-szubsztituált nitro- és amino-benzol származékok gyűrűzárásai	4.
1.1.2. Szabad orto helyzetű aromás aminokból kiinduló szintézisek	9.
1.1.3. Egyéb eljárások	14.
1.2. Enaminok termikus izomerizációja	16.
1.3. 4-Kinolinok tautoméria viszonyai	20.
2. KUTATÁSI EREDMÉNYEIM	
2.1. Akrilsavszármazékok előállítása, szerkezete	24.
2.2. Kinolinok szintézise	32.
2.3. 4-Kinolonok tautomériája	40.
2.4. 4-Kinolinok alkilezése trialkil-foszfáttal	53.
2.5. További 4-kinolon-3-karbonsavak előállítása, a diazotálási reakció vizsgálata	71.
3. KISÉRLETI RÉSZ	84.
ÖSSZEFOGLALÁS	110.
IRODALOM	114.

Megköszönöm dr. Mészáros Zoltán kandidátusnak, a CHINOIN Gyógyszergyár kutatási igazgatójának, hogy munkatársaként elindított a nehéz, de lelkesítően szép gyógyszerkémiai kutatás útján. Hálás vagyok a téma kiválasztásáért és a munkám során nyújtott hathatós támogatásáért.

Dr. Mészáros Zoltánnak és a CHINOIN vezetőségének köszönöm ösztöndijas angliai tanulmányutam lehetővé tételét, amelynek során Katritzky professzor irányításával többek között a tautóméria viszonyok tisztázásán dolgoztam. A University of East Anglia Fizikai-Szerves Kémia Tanszékén tanultakért Alan Katritzky professzornak, a Royal Society tagjának mondok köszönetet.

A. Maquestiau professzornak, az Université de l'État a Mons Szerves Kémia Tanszéke vezetőjének a gázfázisú tautóméria vizsgálatokért jár köszönet.

Köszönöm dr. Kovács Gábor kandidátusnak, a Kémiai Kutatás főosztályvezetőjének, hogy támogatott és lehetőséget biztosított az értekezés elkészítéséhez.

Köszönettel tartozom a Központi Kémiai Kutató Intézet Igazgatóságának, elsősorban dr. Holló János akadémikusnak, dr. Ötvös László és dr. Medzihradszky Kálmán professzoroknak azért, hogy lehetővé tették kutatócsoportom Intézeti működését és kitűnő körülményeket biztosítottak az eredményes munkavégzéshez.

Köszönet illeti mindazon kollégáimat, akikkel alkalmam volt együtt dolgozni, s azokat is, akik segítőkészen, hasznos tanácsokkal járultak hozzá eredményeimhez.

Munkatársaim közül Rákóczy Piroska vegyész mérnöknek köszönöm a diazónium vegyületek reaktivitásának tanulmányozása terén végzett lelkes és alapos munkáját.

Az alkilezési reakciók vizsgálata során dr. Dutka Ferenc kandidátus és munkatársai nyújtottak felbecsülhetetlen segítséget, amiért ezuton is köszönetet mondok.

A fűthető NMR készülékkel végzett izomerizációs méréseket dr. Tóth Gábor kandidátus, a diazónium vegyületek ^1H és ^{13}C NMR felvételeken alapuló szerkezetvizsgálatát dr. Radics Lajos kandidátus és munkatársa, dr. Gács-Baitz Eszter tette lehetővé - köszönet érte.

A tömegspektrumok felvételét és értékelését dr. Tamás József kandidátusnak és dr. Bujtás Györgynek köszönöm.

A röntgendiffrakciós anyagvizsgálatokért dr. Kálmán Alajost, a kémiai tudományok doktorát és munkatársait, dr. Argay Gyulát és dr. Czugler Mátyást ill. dr. Simon Kálmánt illeti köszönet.

Köszönetemet fejezem ki dr. Horváth Gábornak, a Fizikai-Kémiai Osztály vezetőjének sokoldalú támogatásáért, dr. Pongor Gáborné, dr. Pusztai Levente és Csillag Katalin vegyészmérnököknek az IR szinképek, dr. Dvortsák Péternek és dr. Horváth Károlynak az NMR felvételek elkészítéséért és kiértékelésükben nyújtott segítségükért.

Megköszönöm a Központi Kémiai Kutató Intézet spektroszkópiai és analitikai részlegeinek értékes munkáját.

Az analízisek elvégzéséért dr. Remport Istvánnak és az általa vezetett mikroanalitika dolgozóinak, valamint dr. Kovács Gábornénak tartozom köszönettel.

Nagyon köszönöm Gróf Jenőné, Bene Sándorné és Zagya Sándorné laboránsoknak, hogy a kísérletek előkészítésében és kivitelezésében pontos és lelkiismeretes munkájukkal segítségemre voltak. Köszönet illeti Fekete Miklós és Löffler Lászlóné laboránsokat is, akik szintén segítettek egy-egy részterület munkálataiban.

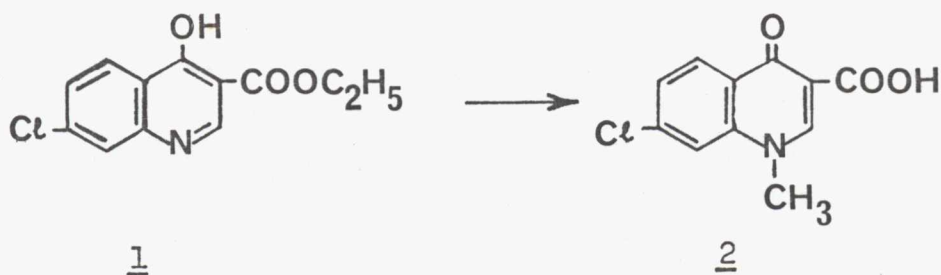
Az értekezés készítése során kapott hasznos tanácsokért dr. Korbonits Dezső és dr. Tömösközi István kandidátusoknak, házi opponenseimnek mondok köszönetet. Hálásan köszönöm Nemes Józsefné gondos gépirását és testvérem F. Frank Zsófia segítségét a képletek rajzolásában.

B E V E Z E T É S

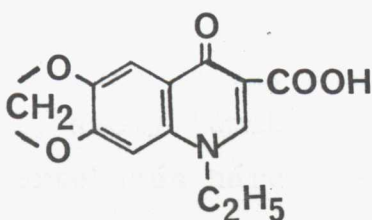
A kinolinyűrűt tartalmazó vegyületekről már régóta ismeretes, hogy jelentős biológiai aktivitásuk folytán kitűnően felhasználhatók humán- és állatgyógyászati területen egyaránt. Utalnék itt elsősorban a 8-oxi-kinolinokra, amelyek fertőtlenítő hatását évtizedekkel ezelőtt felismerték és amiket azóta is sikeresen alkalmaznak antiszeptikumként és dezinficiensként. A középkorban lázcsillapítóként használt kinolinvázis kinin a múlt század óta az egyik leghatékonyabb antimaláriás gyógyszernek számít.

A szintetikus kemoterapeutikumok kutatásának egyik irányát az az elterjedt nézet szabta meg, amely szerint a nitrogén tartalmu heterociklusos vegyületek közül elsősorban azoknál várható kemoterápiás hatás, amelyekben egy, a gyűrűben levő nitrogénnel tautomer rendszert képező aminocsoport van. Ez a munkahipotézis vezetett a 4-amino-kinolin szerkezetű maláriaellenes gyógyszerek felfedezéséhez, aminek következtében fellendült a kinolinvázis vegyületek kutatása.

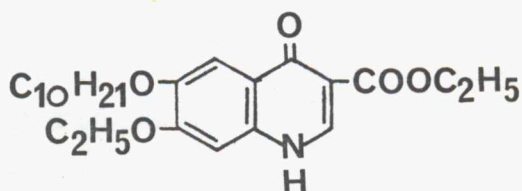
További jelentős áttörést jelentett e területen a Chloroquin nevű maláriaellenes szer szintézisével kapcsolatos felismerés. A reakció során intermedierként előállított 4-kinolonszármazék /1/ alkilezésével és hidrolízisével antibakteriális hatású vegyülethez /2/ jutottak /1/:



Az ilymódon reflektorfénybe került 4-kinolon-3-karbonsavak szintézisére széleskörű kutatómunka kezdődött. Ennek legjelentősebb eredménye az oxolinsav nevű /134/ bakteriosztatikum felfedezése volt:



Oxolinsav

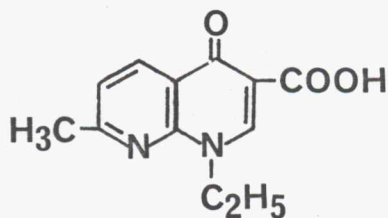


Decoquinat

A mindmáig tartó élénk érdeklődés egyik oka az, hogy megindult a versengés a nagy világcégek között újabb, még hatékonyabb N-helyettesített 4-oxo-3-piridinkarbonsav szerkezeti elemet tartalmazó vegyületek előállítására, amely kutatásnak napjainkban realizálódó eredményei közé tartozik /2/ a piromidsav /Dainippon/, pipemidinsav /Roger Bellon/, cinoxacin /Eli Lilly/, metioxate /Daiichi/ és flumequine /Riker/. Másrészt az említett vegyületek tanulmányozása során olyan 3-alkoxi-karbonil-4-kinolonokhoz jutottak, amelyeknél jelentős kokcidiosztatikus aktivitást ismertek fel.

Ezek közül is kiemelkedik a decoquinat nevű /95/ állatgyógyászati készítmény, de említésreméltó a forgalomban lévő buquinolat /etil-6,7-di-izo-butoxi-4-kinolon-3-karboxilát/ is /3/.

A CHINOIN Gyógyszergyárban nagy hagyományai vannak a kemoterapeutikumok gyártásának, kutatásuk pedig a kiemelt témák közé tartozik. A gyár forgalmazza többek között Nevigramon néven a bakteriosztatikus hatású nalidixsavat /9/, amely nemcsak azonos hatásterületű az oxolinsavval, hanem nagyon hasonló szerkezetű is:



Nalidixsáv

Ezen ismeretek birtokában kezdtünk foglalkozni a 4-kinolon-3-karbonsavak szintézisével, szerkezetével és reakcióival, amely témakörben jelen disszertáció készült.

Az értekezés három fejezetre tagolódik:

Az irodalmi részben ismertetem a 4-kinolon-3-karbonsavak előállításait, foglalkozom az akrilsavszármazékok termikus izomerizációjával, és a 4-kinolonok tautomériájával.

A második részben kutatási eredményeimről számolok be, amelynek során vizsgáltam a kiindulási vegyületeknek tekinthető akrilsavszármazékok szerkezetét és termikus izomerizációját.

Az antibakteriális hatású kinolinok szintézise során számos új vegyületet állítottam elő hatástani vizsgálatok céljából. Szabadalmilag független eljárásokat dolgoztam ki az ismert kemoterapeutikumokra, és tanulmányoztam az általunk előállított új diazóniumsók anomális kémiai viselkedését. Behatóan foglalkoztam a képződő kinolonok tautóméria viszonyaival és javaslatot tettem a 4-piridon szerkezetű heterociklusok trialkil-foszfátos alkilezésének mechanizmusára vonatkozóan.

A harmadik rész tartalmazza a kísérletek leírását a képződő anyagok spektroszkópiai adataival együtt.

A mellékletben található a spektrumokról készült felvételek és a különböző ábrák, valamint az értekezés témakörében megjelent közlemények.

1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1. 4-Kinolon-3-karbonsav származékok előállítása

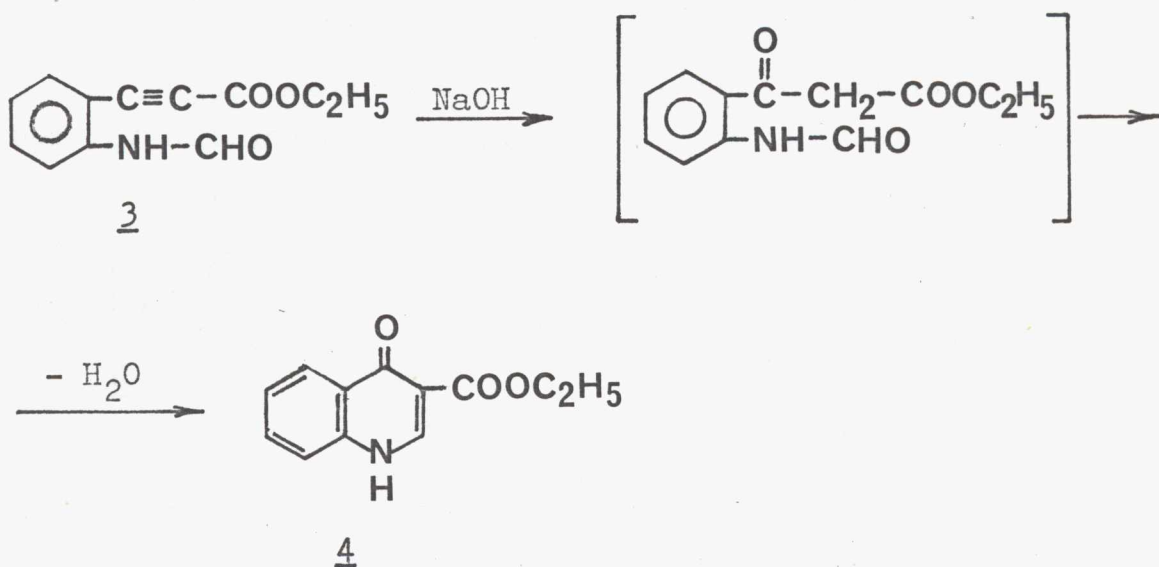
A potenciálisan biológiailag aktív vegyületek előállítására irányuló munkám során elsősorban 4-kinolon-3-karbonsavak szintetizálásával foglalkoztam. Ezért e fejezetben a kinolinok egyébként rendkívül nagy irodalmából /4, 43/ a teljességre törekvés igénye nélkül, csak azokat a jellemző eljárásokat emelem ki és ismertetem, amelyek a címben foglalt kinolonszármazékok szintézisére vonatkoznak. A különböző reakciókat három fő csoportra osztva tárgyalom. Az elsőben ismertetem azokat, amelyeknél az intramolekuláris ciklizáció az anilinkegyület orto helyzetű szubsztituensével történik. A második csoportba kerültek azok az anilinszármazékok, amelyeknek egyik orto helyzetű protonjával megy végbe a kondenzáció. A harmadikban röviden utalok az egyéb szintézis-lehetőségekre, különös tekintettel azokra, amelyek a legutóbbi idők oxolinsav előállítási eljárásait jelentik.

1.1.1. Orto-szubsztituált nitro- és amino-benzol-származékok gyűrűzárásai

Az ebbe a típusba tartozó 4-kinolon-3-karbonsav szintézisek olyan benzolszármazékokra épülnek, amelyekben a nitro- vagy aminocsoport, illetve az utóbbi helyettesítője intramolekuláris reakcióba lép az orto helyzetű szubsztituenssel.

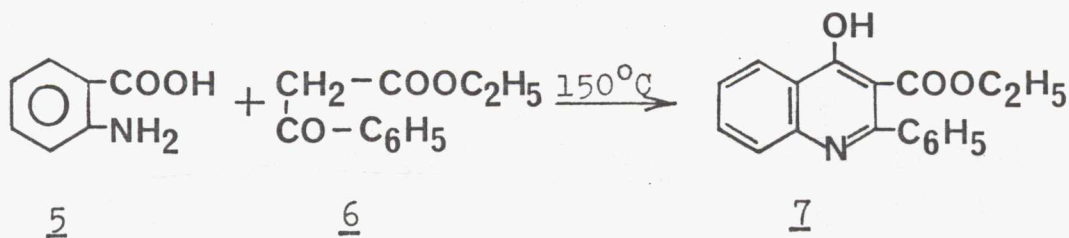
Jó hozamu eljárásnak bizonyult az etil-o-formil-amino-fenil-propiolát /3/ ciklizációja /5/. A reakció során

1 mól víz felvételével, majd ezt követő intramolekuláris vízvesztéssel alakul ki a 4 kinolon-észter.



Etil-o-acetil-amino-fenil-propiolátból a 4 2-metil származéka állítható elő. A módszer azért nem terjedt el, mert a kiindulási anyagok nehezen hozzáférhetők.

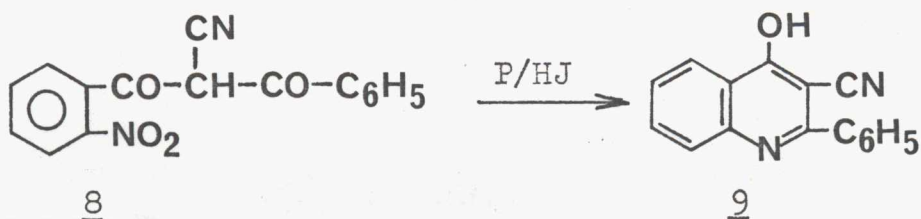
A könnyebben rendelkezésre álló antranilsav /5/ és egy aktív metilén-csoportot tartalmazó vegyület kondenzációját követő gyűrűzárást már a múlt században vizsgálták /6, 7/:



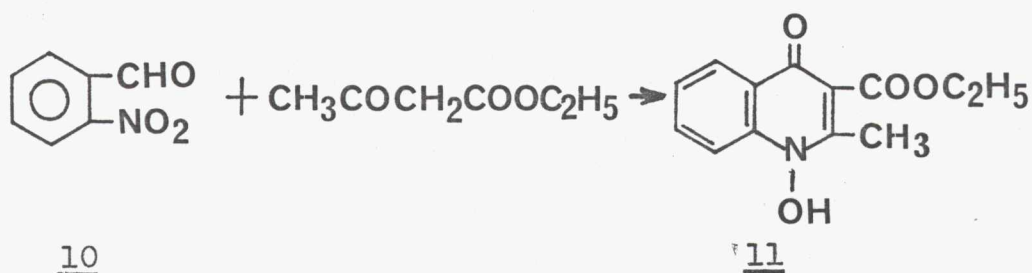
Szintén 7-hez vezetett etil-o-nitrobenzoil-benzoil-acetát füstölgő sósavban ón/II/-kloriddal történő redukтив ciklizálása /8/. Az o-nitro-benzooesavból és etil-acetoacetát-

ből képződő vegyület redukativ gyűrűzárása /10, 11/ szintén alkalmas módszernek bizonyult 7 típusú 2-szubsztituált 4-kinolon-3-karbonsavak előállítására.

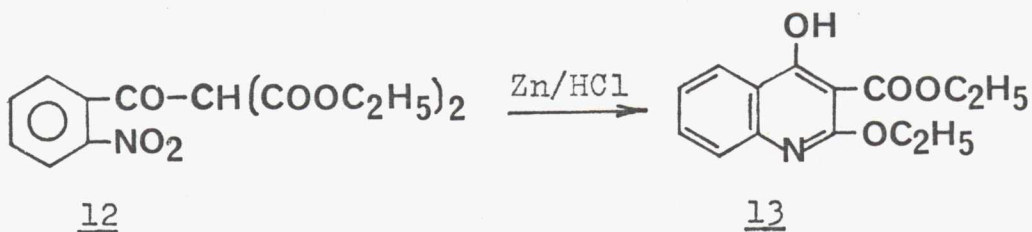
Az észter helyett karbonitril helyettesítőt tartalmazó 9 kinolonszármazék o-nitrobenzoil-benzoil-acetonitrilből /8/ állítható elő /8/:



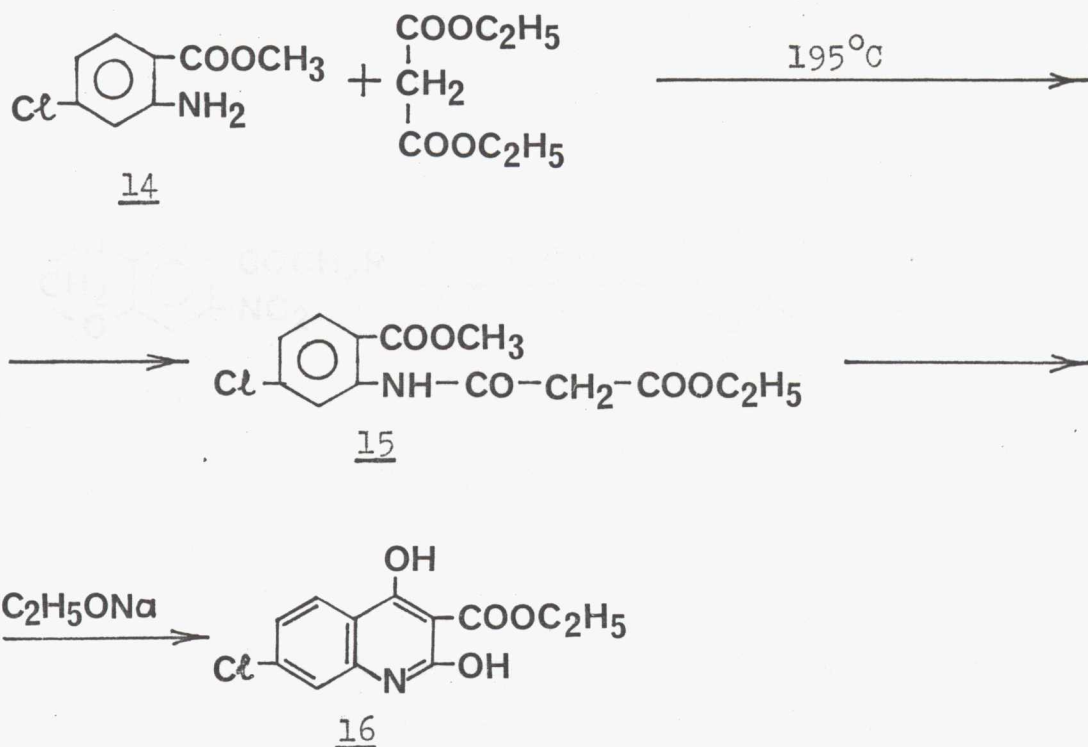
Eredményes redukativ ciklizáció érhető el o-nitro-benzaldehid /10/ és aktív metilén tartalmú vegyületek között /12/:



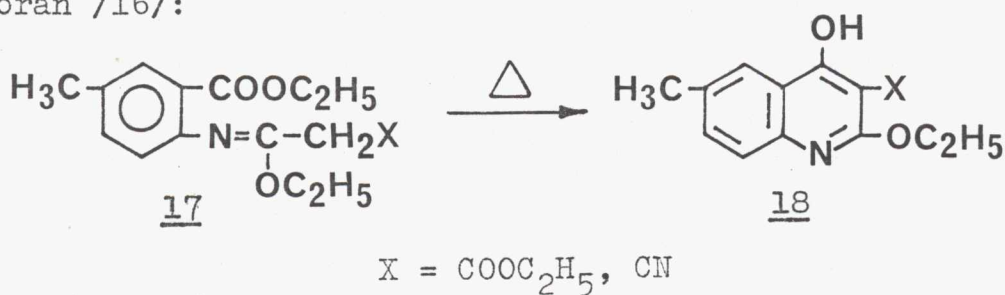
A 12 malonészterszármazék redukativ gyűrűzárása a 13 3-etoxi-karbonil-4-kinolont eredményezi /13/:



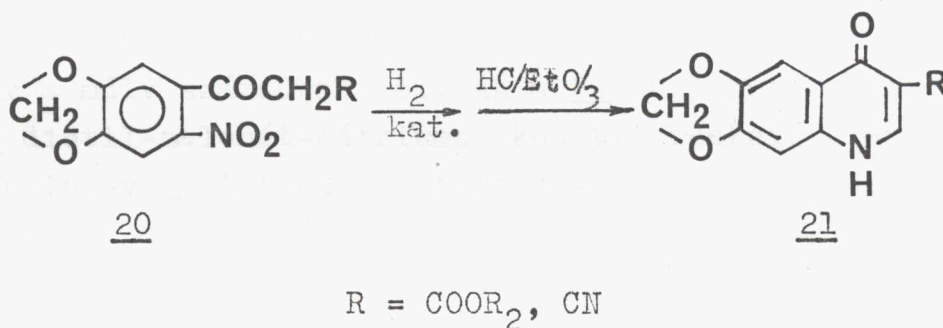
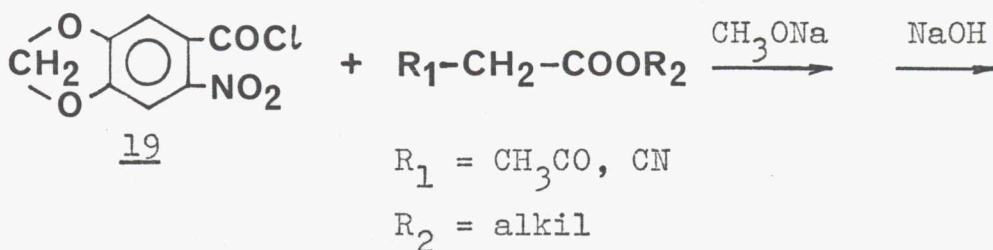
A dietil-malonát és 14 antranilsavészter kondenzációját /15/ követő gyűrűzárást nátrium-etoxiddal végezve a megfelelő 16 kinolon-észter keletkezik /14, 15/:



Hasonló típusu vegyület képződik a 17 imidát termikus, vagy erős bázis jelenlétében kiváltott ciklizációja során /16/:



A 2-nitro-4,5-metilén-dioxi-benzoil-klorid /19/ és aktív metilén tartalmú vegyületek /aceto-acetát ill. ciano-acetát/ kondenzációja révén 21 4-kinolon-3-karbonsav-származékok állíthatók elő /17, 18/, amelyek értékes közbelső termékek az oxolinsav szintézise során:



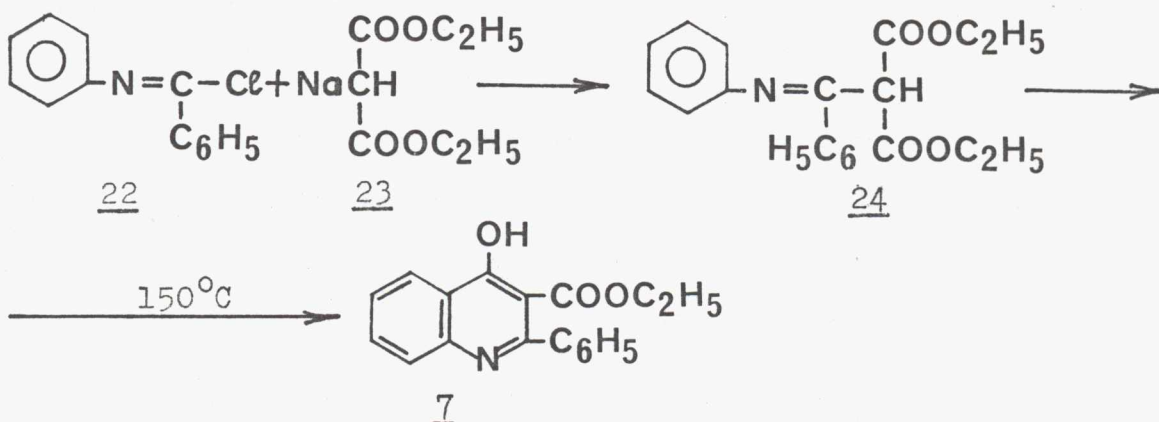
Az eddig ismertetett szintézisek előnye abban rejlik, hogy intramolekuláris jellegük következtében nem alakulhatnak ki helyzeti izomerek. Ez különösen az 5,7-helyettesített kinolonkarbonsavak előállításánál jelentős. Másrészt viszont hátrányt jelent az, hogy a benzolgyűrűn szubsztituált származékok előállításához szükséges kiindulási anyagok nehezen hozzáférhetők, s a reakciók hozama általában csak közepes.

Ezért fordult a figyelem a szabad orto helyzetű arilaminok alkalmazhatósága felé. A következőkben ezen szintéziseket ismertetem röviden.

1.1.2. Szabad orto helyzetű aromás aminokból kiinduló szintézisek

Az alábbi reakciókban az amincsoportot minden esetben malonészter-származékkal reagáltatják, s az így kapott "kondenzált" vegyületeket ciklizálják. Ez a típusu kinolin-gyűrűzárás terjedt el széles körben és elsősorban ezt használják napjainkban is.

Már a múlt században leírták a 22 anilinszármazék és a 23 dietil-malonát-nátriumsó közötti reakciót, amely 7 kinolon-vegyülethez vezetett /19, 20/. Az eljárás hozama oldószer alkalmazásával növelhető /21/, a mellékreakció a dietil-malonát koncentrációjának alkalmas megválasztásával visszaszorítható /23/.

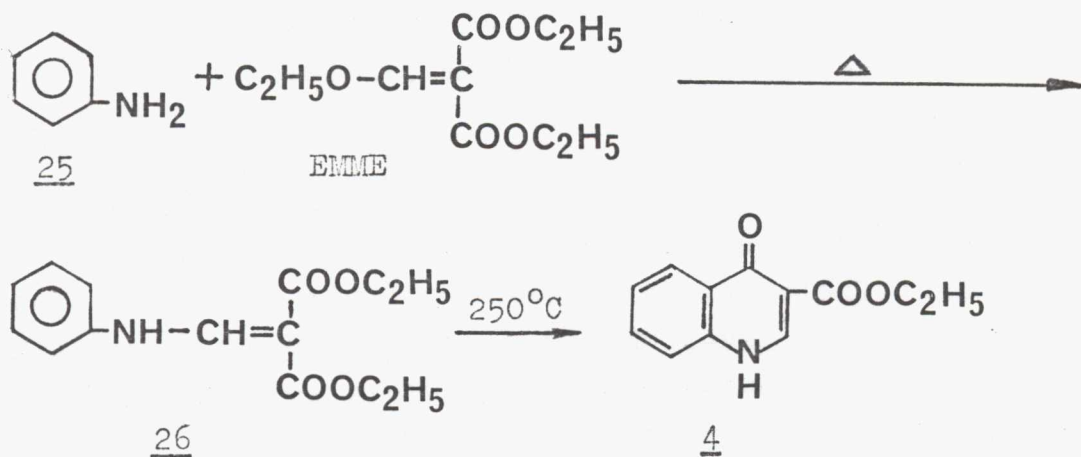


E módszer jól alkalmazható benzolgyűrűn szubsztituált származékok szintézisére /22/. A ciklizációra többféle eljárás is ismeretes, az egyik az u.n. JUST-féle /19/ módszer, azaz a 150-170 °C-on történő melegítés. Új gyűrűzárási megoldást jelent a foszforil-/tri/klorid használata kondenzálószerként. Szintén kinolinvegyület keletkezik konc. kénsavban szobahőfokon, néhány napi állás után. Ebben a közegben az észter hidrolizise is bekövetkezik, így a kinyert vegyület a 2-fenil-4-kinolon-3-

-karbonsav /23/.

Anilin és etil-acetoacetát kondenzációs termékének 250°C-on történő gyűrűzárása /24/ a jól ismert CONRAD-LIMPACH szintézis, amelynek hozamát 44 évvel később LIMPACH 30 %-ról 90 %-ra emelte /25/ azáltal, hogy ásványolajban végezte a ciklizálást.

Ezt a tapasztalatot használta fel GOULD és JACOBS /26/, melynek segítségével a mind a mai napig legelterjedtebb szintézisutat sikerült megvalósítani. Anilint dietil-etoxi-metilén-malonáttal^x kondenzálva a már ismert anilino-metilén-malonáthoz /26/ jutottak /27/, melyet ásványolajban 250°C-on gyűrűbe zárva kapták az etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarboxilátot /4/. Ugyanők acetyl-malonáttal hasonló reakcióban 4-oxo-3-kinaldinkarbonsavat /28/ állítottak elő.



^xa továbbiakban jelölése a nemzetközi irodalomnak megfelelően EMME

Anilin és EMME reakcióját, ill. az ezt követő gyűrűzárást behatóan vizsgálták /29, 30/. Az eljárás részletes kidolgozója, továbbfejlesztője PRICE és ROBERTS /31/ volt, akik az ásványolaj helyett bevezették a "Dowtherm A"^x használatát. Ez a közeg sokkal jobb a reakció lefolytatásához, mert a gyűrűzárás optimális hőfoka megegyezik a forrásponttal, sokkal kevésbé viszkózus, szűréssel könnyebben eltávolítható, sőt a termék maga kevésbé sötétedik, károsodik benne és 80-95 % közötti termelést lehet elérni vele. Ezen előnyök ismeretében érthető, hogy a fenti szerzők neve fémjelzi ezt az eljárást, holott először t.k. GOULD és JACOBS /26/ írta le. Ilymódon olyan 4-kinolon-3-karbonsavak szintetizálhatók, amelyek 2-helyzetű helyettesítőt nem tartalmaznak, viszont a benzolgyűrűben szubsztituált vegyületek előállítására a módszer előnyösen használható /32, 33/. A gyorsan és jó hozammal megvalósítható eljárás az észter hidrolízisét követő dekarboxilezés révén 4-kinolonok szintézisére /34/ is alkalmas, amelyekből viszont 4-klór-kinolinokhoz /35/ lehet jutni.

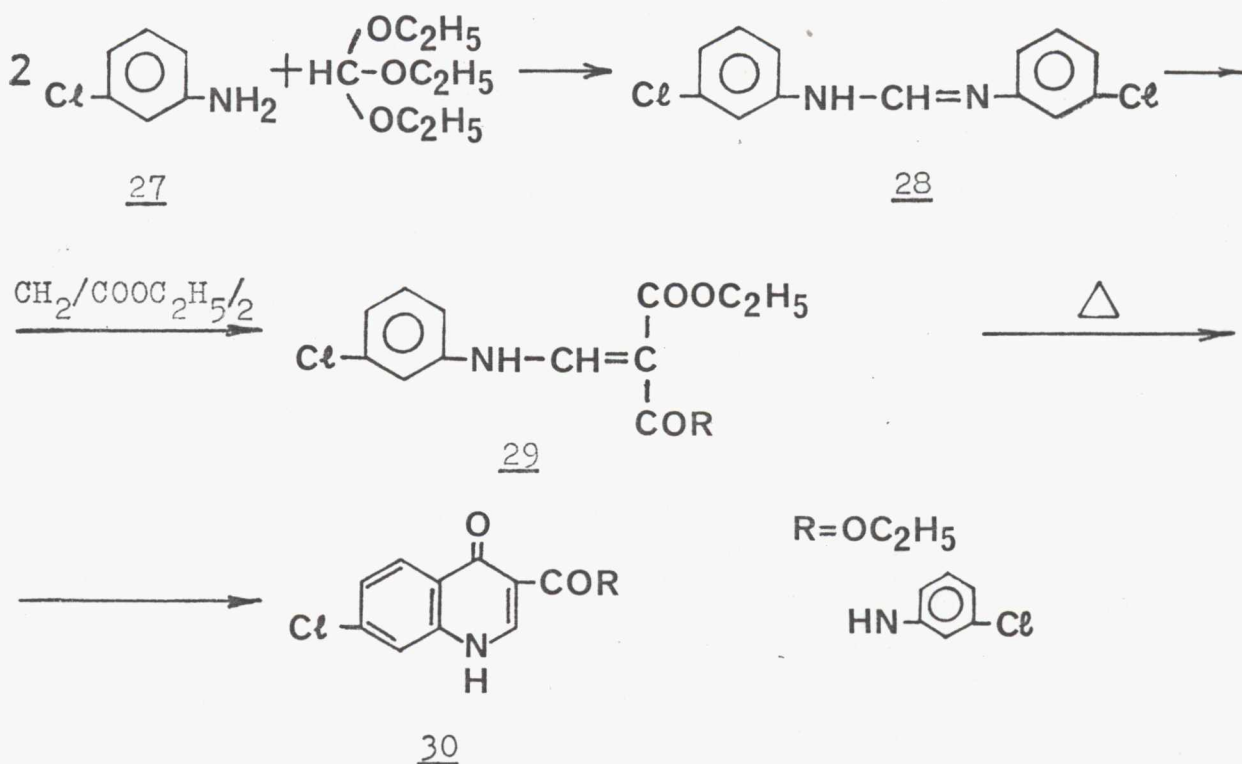
Anilinek EMME helyett etil-2-ciano-3-etoxi-akriláttal^{xx} is nagyon jó termeléssel kondenzáltathatók, amelynek eredményeként 4-kinolon-3-karbonitrilek előállítására nyílik mód. Meta-klór-anilinból EMCE-vel keletkező vegyület difeniléteres gyűrűzárása 7-klór-4-oxo-3-kinolinkarbonitrilhez vezet /36/. Számos, benzolgyűrűn helyettesített

^x más néven difil: difeniléter és bifenil eutektikus elegye

^{xx} a továbbiakban jelölése a nemzetközi irodalomnak megfelelően EMCE

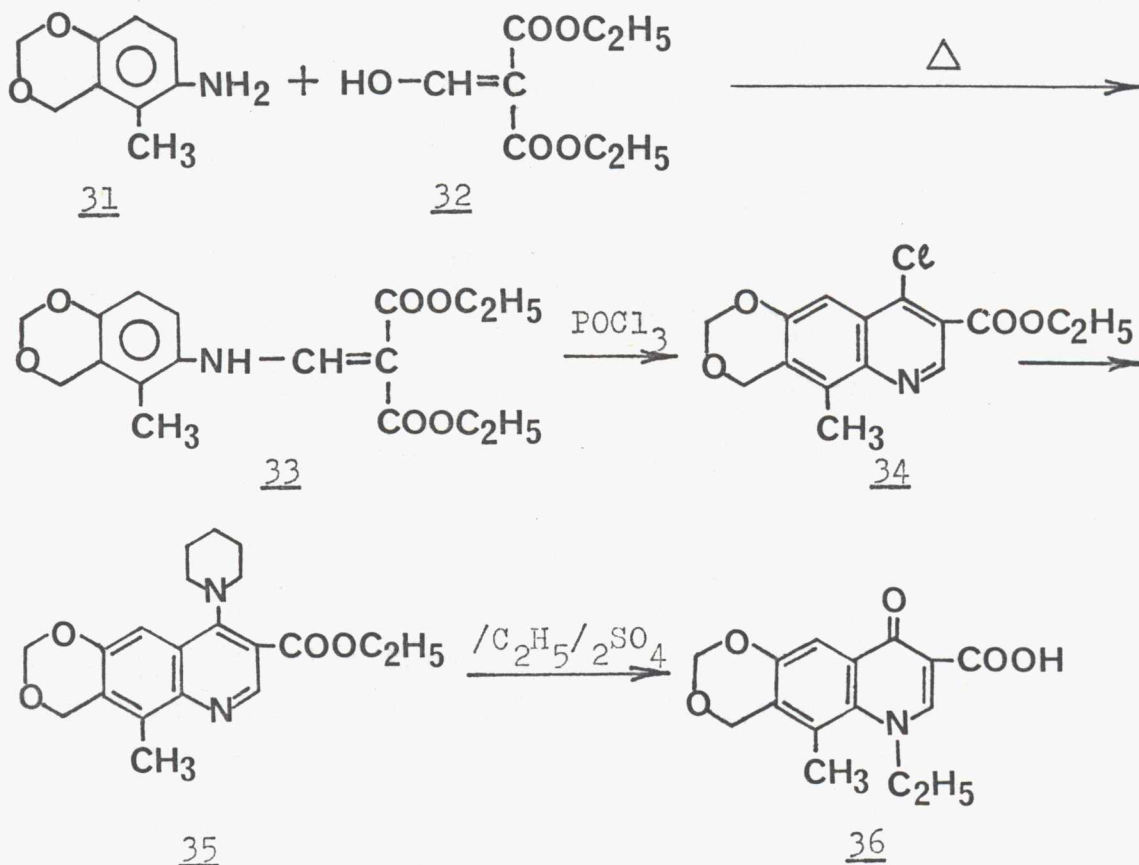
kinolon-karbonitril készült 250°C -on, difilben végzett ciklizációval /37/.

Azonban az EMCE használata EMME helyett nem jár további előnyökkel, mert előállításuk hasonlósága mellett a ciano-akrilátok termikus ciklizációja még nagy higitást és hosszabb reakcióidőt is igényel. Ezért azt a korábbi tapasztalatot felhasználva, hogy az aril-formamidinek aktív metilén tartalmú vegyületekkel kondenzálva 3-anilino-akrilátokat képeznek /38/, amelyek viszont már alkalmas intermedierek kinolonkarbonsavak előállítására, a m-klór-anilint /27/ trietil-ortoformiáttal vagy hangyasavval reagáltatva 28 bisz-formamidin állítható elő. Az utóbbi reakciója dietil-malonáttal néhány óra alatt 120°C-on a /29/ dietil-észter származékhoz vezet, míg magasabb hőfokon vagy hosszabb reakcióidő után az egyik etilcsoport a jelenlevő m-klór-anilinnel aminolizál /39/. A gyűrűzárás során az intermediertől függően keletkezik a 30 4-kinolon-3-karboxilát vagy -karboxamid.



Fenti reakció továbbfejlesztését jelenti az a megoldás, hogy "one pot" szintézist végeznek anilinnel, trietil-ortoformiáttal és az aktiv metilént tartalmazó komponenssel /40/, amelynek eredményeképpen nincs szükség 2 mól anilinnre a kondenzációhoz, mert a primeren keletkező N-etoximetilén-anilin rögtön továbbreagál a jelenlévő dietil-malonáttal /41/, visszaszorítva a mellékreakciót.

Az utóbbi időben egy újabb aktiv metiléncsoportot tartalmazó kondenzáló ágenszt használtak sikerrel oxolinsav analóg vegyületek előállítására /42/. A dietil-hidroximetilén-malonát /32/ és 31 anilin reakciójának termékét /33/ foszforil-/tri/kloriddal zárták gyűrűbe, majd a képződő 34 4-klór-kinolin-észtert 35 4-piperidinoszármazékká alakították. A nitrogén alkilezését követő hidrolizissal jutottak a 36 N-etil-4-oxo-3-kinolinkarbonsavhoz.

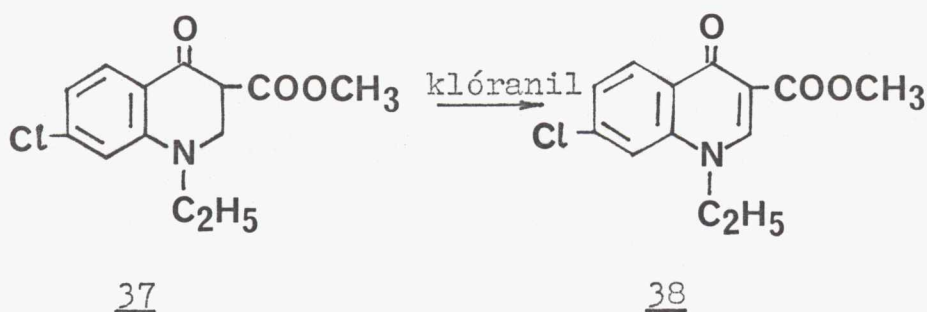


Az előbbieken vázolt eljárásokban a kinolinyűrű kialakításához mind a termikus ciklizáció megvalósítására, mind egyéb gyűrűzárási módszerekre számos lehetőség ismeretes, amelyek felsorolása alól a kinolinokkal részletesen foglalkozó szakirodalom /4, 43, 44/ mentesít.

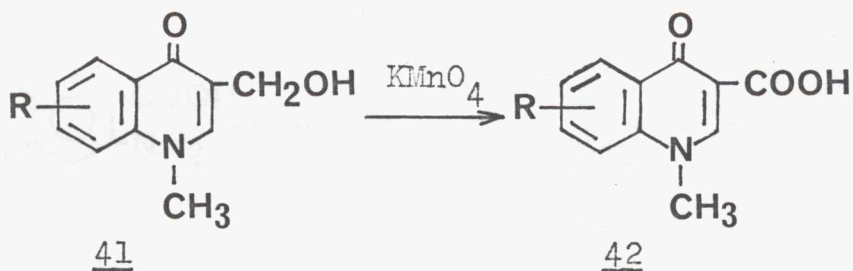
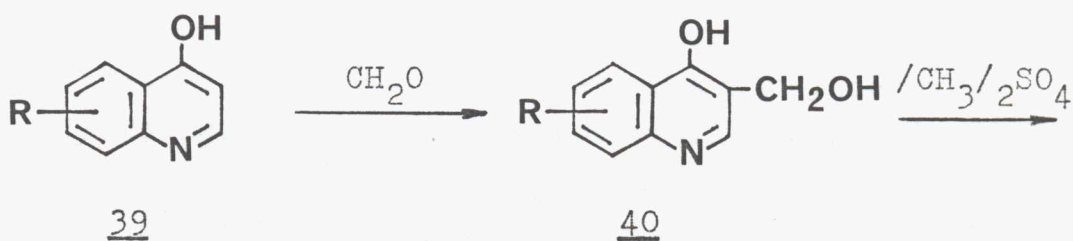
1.1.3. Egyéb eljárások

Az alábbiakban az N-alkil-kinolonkarbonsavak előállítására mutatok be néhány, az eddig tárgyalattól eltérő típusu szintézis lehetőséget. Ezek között említem meg azokat is, amelyek az utóbbi időben az oxolinsav szabaddalmilag független előállítására irányuló munkák során váltak ismertté.

Dehidrogénezéssel állították elő japán kutatók /45/ a 37 N-etil-1,2,3,4,-tetrahidro-4-oxo-kinolin származékából klóranil segítségével a megfelelő 38 1,4-dihidro vegyületet:

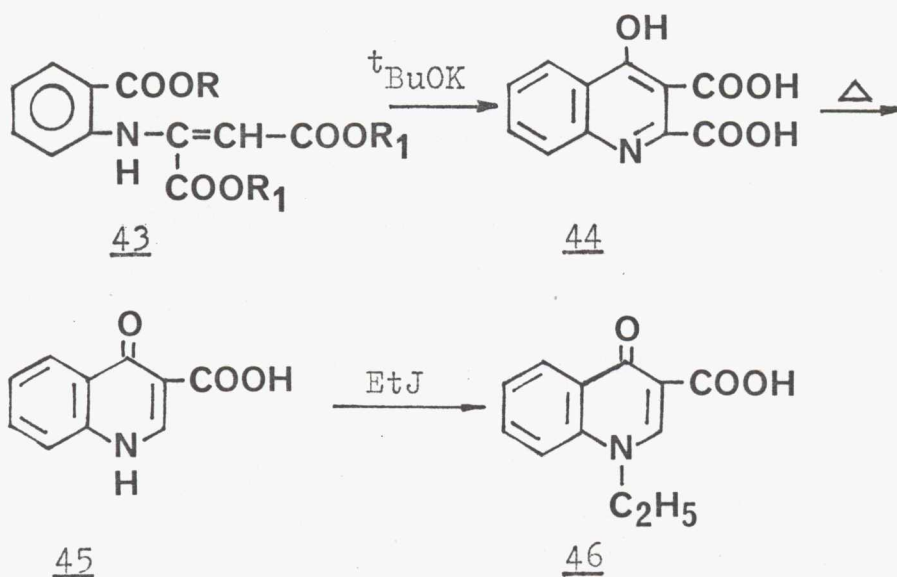


A 3-helyzetű karboxilcsoport utólagos kialakítására nyílt mód a 39 4-kinolon formaldehiddel történő redukcióját /40/ követő oxidációval /42/. Az N-alkilezést dimetilszulfáttal végezték /1/:

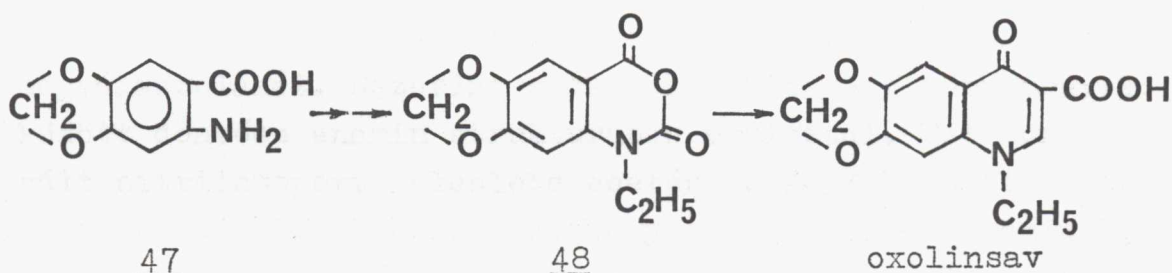


Dekarboxilezéssel is el lehet jutni a kívánt vegyületekhez a megfelelő 2,3-dikarbonsav-származékokból /46/.

Az etil-antranilátból dimetil-acetilén-dikarboxiláttal képzett 43 Michael-addukt bázis jelenlétében 44 4-kinolon-2,3-dikarbonsavvá alakítható, amely szelektív dekarboxileződéssel a 45 4-kinolon-3-karbonsavhoz vezet. Ebből etiljodidos N-etilezéssel állítható elő az oxolin-sav analóg 46 vegyület:



A legutóbb publikált oxolinsav szintézis izatinanhidrid átalakításával /47/ érte el célját. 6-Amino-piperonil-sav /47/ foszfénes kezelését követő etilezéssel képződik a 48 izatinanhidrid, amelyből nátrium-etil-formilacetáttal közel kvantitatív hozammal keletkezik a hidrolízis után az oxolinsav:



További lehetőség a 4-kinolon-3-karbonsavak előállítására a 4-klór-kinolinokból ill. különböző 4-helyettesített származékokból /amelyek többnyire a 4-klór-vegyületekből vezethetők le/ kiinduló eljárás. Ezekre itt részletesen nem térek ki, részben azért, mert a 4-klór-származékon alapuló oxolinsav szintézisről saját munkám ismertetésénél lesz szó, lévén általunk kidolgozott eljárás, részben ezen ismeretek a kinolinokkal foglalkozó összefoglaló művekben /4, 44/ megtalálhatók.

1.2. Enaminok termikus izomerizációja

E fejezetben belül a kinolin szintézis kiindulási vegyületeinek tekinthető akrilsavszármazékok szerkezetével kapcsolatos irodalmi adatokat ismertetve foglalkozom az enamin struktúra esetén vizsgált termikus izomerizációval.

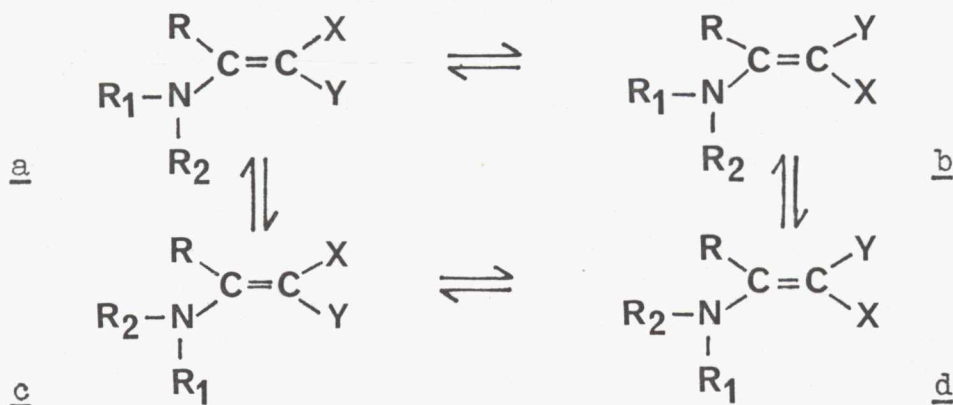
Primer aminok és alifás dikarbonil vegyületek kondenzációs termékének imin-enamin tautomériája régóta beható vizsgálatok tárgya /48/. A reakcióban ugyanis Schiff-bázis /49/ vagy a tautomer enamin /50/ szerkezetű vegyület

keletkezhet:



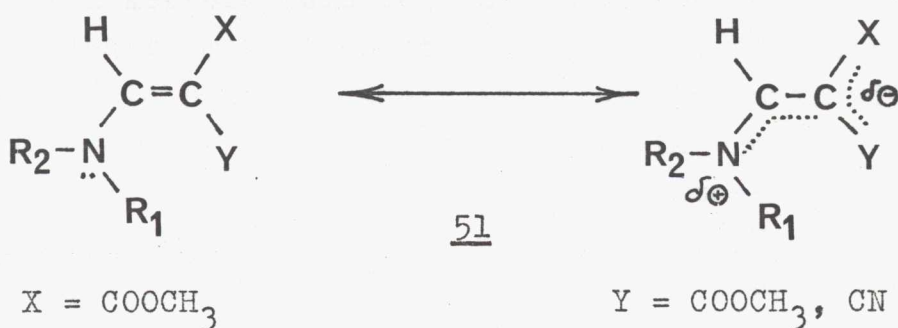
Az NMR spektroszkópia tette lehetővé a kérdés egyértelmű megválaszolását. Eszerint a termék a vizsgált körülmények között döntően enamin struktúrában egzisztál. Ezt konjugált nitrilcsoport jelenléte esetén is /49/ bizonyították. Egyértelműen leszögezhetjük, hogy olyan szekunder aminok, amelyek ketonnal, észter - vagy nitrilcsoporttal vannak konjugált helyzetben, általában enamin szerkezetűek /50/. A felmerülő látszólagos ellentmondásokat /51, 52/ NMR szinképek segítségével tisztázták /53/. Együttal felhívták a figyelmet az enamin struktúra esetén kialakuló rotációs izomerek léteire /54/, megállapítva, hogy átalakulási sebességük és egyensúlyuk oldószerfüggő.

Az akrilsavszármazékok termikus izomerizációjának beható vizsgálata SHVO /55-58/ nevéhez fűződik. Rámutat, hogy az enaminoknál két olyan kinetikus folyamatot kell figyelembevenni, amely NMR spektroszkópiával tanulmányozható. Az egyik a C=C formális kettőskötés mentén fellépő izomerizáció, a másik az N-C formális egyes kötés körüli rotáció, amely a következőképpen ábrázolható:



Az a-d konformerek diasztereomer viszonyban állnak, energetikailag különbözők és ennek megfelelően populációjuk is eltérő. Ha $X=Y$ akkor a-b és c-d konformerek "degenerált izomerek", azaz topomerek, miután X és Y a rotáció szempontjából nem ekvivalens /59/. A rotáció ebben az esetben diasztereotop csoportok cseréjét jelenti, u.n. topomerizáció /60/.

Az izomerizáció sebessége az alap- és átmeneti állapot elektronelosztásától függ, amely az alábbi határszerkezetekkel jellemezhető:

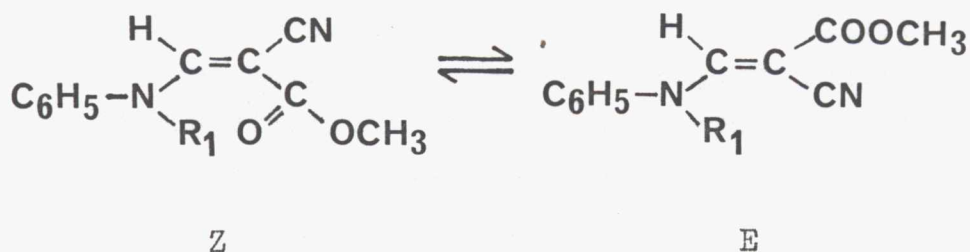


X és Y stabilizálják a negatív töltést, míg a N atom pozitív töltést hordoz. A lokalizáltan felírt kettős kötéshez képest a jobb oldali szerkezet világosan mutatja a kötésrend csökkenését és egyúttal a C-N és C-X kötések rendjének növekedését. Ugyanazon funkciós csoportok, amelyek alapállapotban a planáris molekula konjugált π -elektronrendszerének delokalizációját okozzák, egyúttal elősegítik a dipoláris átmeneti állapot kialakulását a töltések stabilizációja révén s ez a rotáció sebességének növekedése irányában hat.

Míg az olefinek izomerizációjának aktiválási energiája 100-270 kJ/mol, s így termikusan stabilak, addig az 51 típusu konjugált akrilsavszármazékoknál az elektronvonzó /X,Y/ ill. -küldő csoportok hatására létrejövő delokalizáció következtében a rotáció energiaszükséglete lényegesen lecsökken és ez lehetővé teszi a jelenség hőfok-

függő NMR felvételek segítségével történő tanulmányozását. Valóban, a Gutowsky-Holm egyenletből /61/ számolt /40-100 kJ/mol/ energia értékek igazolják fenti várakozást. Az a megfigyelés, hogy 51 vegyületekben a metin protont metilcsoporttal helyettesítve az aktiválási szabadenergia lecsökken, alátámasztja azt a fenti megállapítást, hogy a rotáció dipoláris és nem biradikális átmeneti állapoton keresztül zajlik. A vizsgált jelenség /X=Y/ a C=C kettőskötés mentén fellépő izomerizáció, az észlelt NMR adatok nem utalnak C-N kötés körüli rotációra. Bár a kétféle jelenség energiaszükséglete közel azonos is lehet, megkülönböztetésükre módot ad az, hogy C=C izomerizáció esetén - amely az alkoxi-karbonil hidrogénekkel követhető - a két egyenlő intenzitású metoxi-karbonil-jel egyetlen sávvá olvad össze a koaleszcencia hőfokon. Amennyiben C-N rotáció van, ez a N-metil /R₁=CH₃/ jelen mérhető. Egyidejű C=C és C-N izomerizáció esetén a metoxi-karbonil-csoport összesen 4, két-két egyenlő intenzitású sávot ad szobahőfokon, amely a hőmérséklet emelésével két jellé olvad össze, s ezek a rotáció sebességének további növelésével is megmaradnak.

Részletesen tanulmányozták /56, 62-66/ azokat az 51 vegyületeket is, amelyekben X≠Y, azaz az egyik metoxi-karbonil-csoportot karbonitril helyettesíti és R₂=fenil szubsztituens. A kettőskötés körüli rotáció energiaszükséglete megnő a diészter-származékokhoz képest. Abban az esetben, ha R₁=H, az intramolekuláris kelát kötés kialakulása következtében a nitrogén és az észtercsoport cisz állásba kerül, azaz a "Z" izomer forma dominál. Ha viszont R₁=metil, akkor a trigonális alkoxi-karbonil-csoport sztérikus szükséglete nagyobb lévén a karbonitrilénél, az a stabilabb módosulat, amelyben a szubsztituált nitrogén és a karbonitril-csoport van egymáshoz képest cisz helyzetben, tehát az "E" forma kerül túlsúlyba.



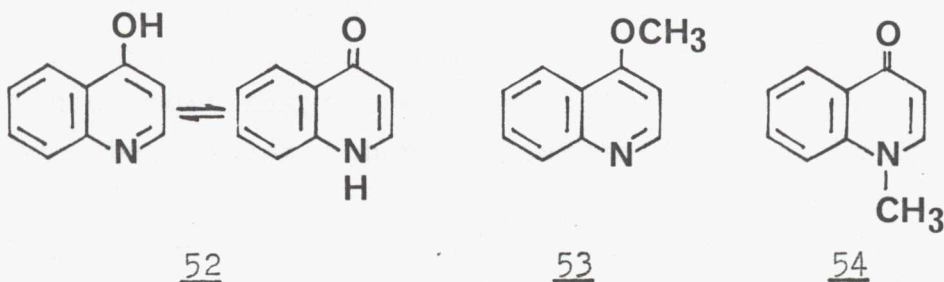
A fenilcsoport minden esetben s-transz helyzetű a C=C kettőskötéshez viszonyítva, amit a Z izomerben a kialakuló hidrogénhidkötés, míg az E forma esetén szterikus okok indokolnak.

1.3. 4-Kinolonok tautoméria viszonyai

A prototróp tautoméria, ezen belül is a piridon szerkezeti elemet tartalmazó anyagok keto-enol tautomériája /67, 74/, amely mind a szerves kémiai reakciók, mind a biokémiai folyamatok megismerésében kiemelkedő jelentőségű, már évtizedek óta foglalkoztatja a kutatókat. Azóta egybevágó ill. egymásnak ellentmondó érveket, bizonyítékokat sorakoztattak fel és még ma is folyik a vita az alapmolekulák tautomer egyensúlya körül, miután a legújabb eredmények tükrében a már ismertnek vélt és elfogadott viszonyok felülvizsgálata vált szükségessé. Ennek az utnak jellegzetes állomásait próbálom röviden felvillantani ebben a fejezetben.

A tautomer szerkezetek hozzárendeléséhez - az ismert kémiai és fizikai lehetőségek /87/ közül - elsősorban a spektroszkópiai módszereket és a bázicitás mérést használják, amelynek során a potenciálisan tautomer vegyület adatait hasonlítják össze az u.n. fix modellek megfelelő értékeivel. Ilyen rögzített tautomer szerke-

zetű vegyületek a mozgékony proton szubsztitúciójával létrejövő N- és O-alkilszármazékok, ahol a helyettesítő rendszerint metil-, esetleg etilcsoport lehet. Ez a széles körben elterjedt és általánosan alkalmazott közelités azt feltételezi, hogy a hidrogén-alkil csere lényegesen nem változtatja meg, ill. azonosan befolyásolja a kérdéses vegyületek spektroszkópiai tulajdonságait /117/.



A 4-kinolon /52/ oldatban - a rögzített modellek /53 és 54/ figyelembevételével - az UV spektrumok tanúsága szerint /68-71/ keto tautomer formában van. Ezt szilárd fázisban és oldatban készített IR felvételek /72, 89/ is alátámasztják. További bizonyítékot szolgáltat a ketoforma domináns jelenlétére a vízben mért ionizációs konstansokból számított tautomer egyensúlyi állandó értéke /4-kinolon $pK_T = 4,19$ /, amely a keto-enol arányt közvetlenül számszerűen fejezi ki /73/. Míg a 4-kinolonok tautoméria viszonyairól aránylag egységes kép alakul ki, megállapítva, hogy az alkalmazott körülmények között az egyensúly döntően a keto tautomer forma felé tolódik el /74/, addig korántsem ilyen egyértelmű a 4-kinolon-3-karbonsav-származékokról kialakult vélemény.

A 3-karboxi-helyettesítő HEARN és mtsai /71/ szerint meggátolja a 4-kinolon szerkezet kialakulását, azaz a hidroxiformának kedvez. Ezt a nézetet később mások /75/

megkérdőjelezzik. Részletes spektroszkópiai vizsgálatokat folytat 2-alkiltio-3-etoxi-karbonil-4-kinolonoknál KAY és TAYLOR /76/. Igazolják, hogy az egyes tautomerek megjelenése oldószerfüggő, így széntetrakloridban az enol-, míg metanolban a ketoforma egzisztál bizonyos származékoknál, amit utóbbinál az intermolekuláris hidrogénhid kialakulása magyarázhat. Azt találják viszont, hogy míg maga a 3-etoxi-karbonil-4-kinolon valóban keto strukturájú minden vizsgált rendszerben, addig a 4-kinolon-3-karbonitril főleg enol tautomer formában van acetónitrilben, amit a cianocsoport nagyobb elektronegativitásával hoznak összefüggésbe, miután ebben az esetben intramolekuláris hidrogénkötés nem alakulhat ki. Ugy vélik, hogy aprotikus oldószerekben, nem lévén mód H-hidak létesítésére, általában az enolforma előtérbe kerülése várható. A 3-etoxi-karbonil-4-kinolon ketoszerkezetét mások is megerősítik /75/, mignem 1972-ben BAKER és BRAMHALL /77/ ugyanezt a vegyületet és szabad karbonsav megfelelőjét egyértelműen enol-strukturájúnak tartja, mégpedig éppen a 4-hidroxill. a 3-karboxicsoporthoz karbonil része közötti intramolekuláris hidrogénhidkötés kialakulása miatt. Tehát a vegyületcsoportnál továbbra is nyitva marad a tényleges prototróp egyensúly kérdése.

A spektroszkópiai módszerek fejlődése új megvilágításba helyezte a tautomeria viszonyokat, miután lehetővé tette a gázfázisú vizsgálatokat. Ennek során UV, IR és MS mérések egyöntetűen arra mutatnak, hogy a 2- és 4-piridonok tautomer egyensúlya gázfázisban döntően az enolforma felé tolódik el /78, 79/, amit ionizációs potenciál mérések is alátámasztanak /106/. Infravörös eredmények /80/ alapján az is bebizonyosodik, hogy a kérdéses vegyületek gázfázisban monomerként vannak jelen. Ez egyúttal a molekuláris környezet fokozott figyelembevételére figyelmeztet.

Az a felismerés, hogy a tautomer egyensúly helyzete megfordul a piridinol-piridonon rendszerekben akkor, amikor a folyadékállapotot gázfázis cseréli fel, az addigi ismeretek átértékelésére késztet, hiszen a folyadékfázisu méréseket - elsősorban oldékonysági nehézségek miatt - többnyire poláris oldószerekben végezték, amelyek a polárisabb ketoszerkezetet stabilizálják. A gázfázisu környezet legjobban apoláris oldószerben készült nagyon híg oldattal közelíthető s melegítéssel a dimerizáció tovább gátolható /81/.

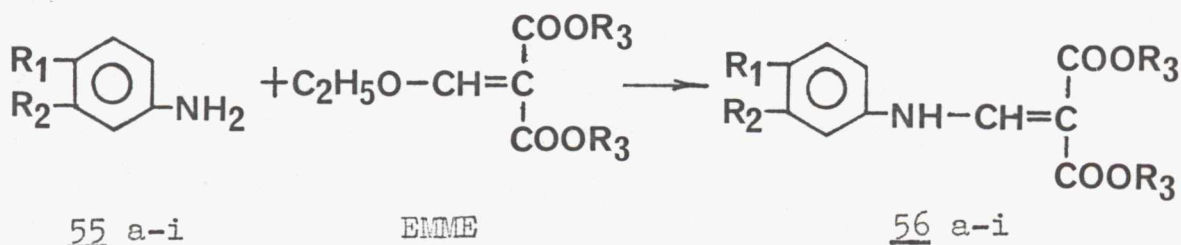
KATRITZKY hívja fel a figyelmet és mutatja ki kvantitatív összefüggés formájában a klór-helyettesített piridonokkal kapcsolatban /110/, hogy a kisebb dielektromos állandójú, kevésbé poláris oldószerek lényegesen megváltoztathatják a prototróp egyensúlyt. Ez várható, ha figyelembe vesszük, hogy a tautomer formák mezomer szerkezetűek, amelyek a szétválasztott töltésű strukturák révén stabilizálódnak /111/. Ugyanakkor behatóan vizsgálja a szubsztituenseknek a tautomeria viszonyokra gyakorolt hatását /67, 111/ is. A kutatás reneszanszát éli e területen és a prototróp viszonyok tisztázásán, közelebbi megértésén jelenleg is dolgoznak a különböző kutatóhelyek. Az alapmolekulának tekinthető piridonokra, ezen belül is elsősorban a 2-piridonokra vonatkozó első eredmények a legutóbbi időben láttak napvilágot /82-85/. Az ismeretek bővülésével, a mérések pontosságának növelésével újabb szempontok merülnek fel, amelyek újabb vitákra ösztönöznek, továbbra is nyitva hagyva olyan fontos kérdéseket, mint a kationkötés, az asszociáció ill. dimerizáció, vagy az oldószer effektusnak a prototróp egyensúlyra gyakorolt hatása /82-86/. Ezen vizsgálatokhoz kapcsolódik saját munkám is, elsősorban a 4-kinolonok és a 4-kinolon-3-karbonsav-származékok vonatkozásában.

2. KUTATÁSI EREDMÉNYEIM

2.1. Akrilsavszármazékok előállítása, szerkezete.

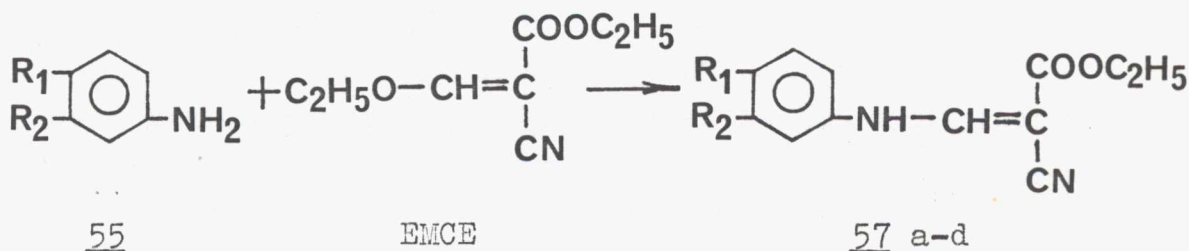
A várhatóan biológiailag aktív 4-kinolonok előállítása során a kinolingyűrűt akrilsavszármazékokból alakítottuk ki, így ezeket a szintézis kulcsvegyületeinek tekinthetjük. Még a múlt századból ismeretes /27/ anilin és etil-2-etoxi-karbonil-3-etoxi-akrilát /EMME/ kondenzációja, aminek eredményeképpen etil-2-etoxi-karbonil-3-anilino-akrilát /26/ keletkezett. A későbbiek során ez a reakció lett a 4-kinolonokhoz vezető szintézisút leggyakrabban alkalmazott módszere /4, 44/.

Azon 4,6,7-triszubsztituált kinolinok előállításához, amelyek a 3-helyzetben alkoxi-karbonil helyettesítőt tartalmaznak, mi is az alábbi reakcióban készítettük el közel kvantitatív hozammal az 56 akrilátokat:



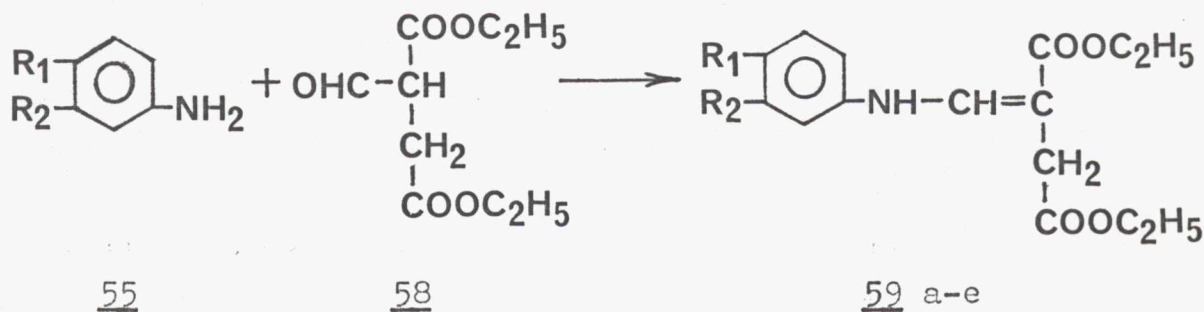
	R ₁	R ₂	R ₃
a	OH	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅
b	OH	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅ CH ₂
c	CH ₃ COO	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅
d	CH ₃ COO	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅ CH ₂
e	C ₁₀ H ₂₁ O	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅
f		O-CH ₂ -O	C ₂ H ₅
g		O-CH ₂ -O	C ₄ H ₉
h		O-CH ₂ -O	C ₆ H ₅ CH ₂
i	H	H	C ₂ H ₅

A megfelelő 55 anilineket etil-2-ciano-3-etoxi-akriláttal /EMCE-vel/ reagáltatva gyakorlatilag elméleti termeléssel jutottunk az 57 akrilnitrilekhez:



<u>57</u>	R ₁	R ₂
a	H	H
b	OH	C ₂ H ₅ O
c	C ₁₀ H ₂₁ O	C ₂ H ₅ O
d	O-CH ₂ -O	

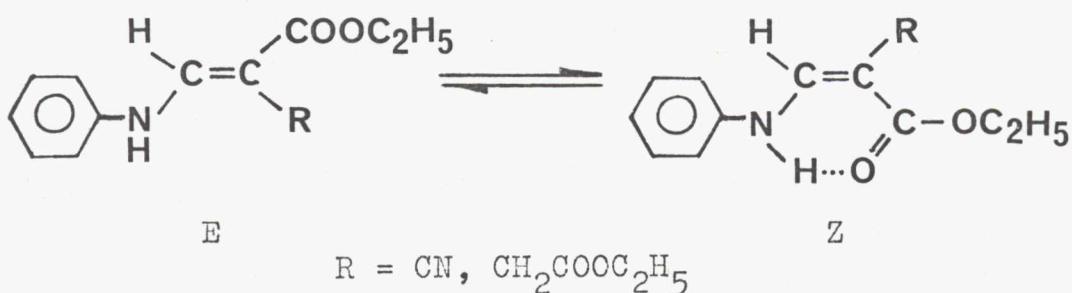
Az 59 vegyületeket, a kinolon-ecetsavészterek szintézisének kiindulási anyagait 58 formil-borostyánkősavészter és az 55 anilinek reakciójával kaptuk /88/. A keletkező vizet azeotróp desztillációval távolítottuk el.



<u>59</u>	R ₁	R ₂
a	H	H
b	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O
c	O-CH ₂ -O	
e	CH ₃ O	H
e	C ₂ H ₅ O	H

A kondenzált 56, 57, 59 vegyületek szerkezetével kapcsolatban felmerül a kérdés, vajon enamin vagy Schiff-bázis típusú anyagok keletkeztek-e? Az irodalom hasonló esetekben általában az enamin tautomer mellett foglal állást. Uj anyagaink az IR és NMR spektrumok tanúsága szerint enamin formában vannak, a képleteket is ennek megfelelően rajzoltuk fel az előzőekben. Modellként az 1. számú mellékletben bemutatjuk 56 f NMR szinképét /1.1. ábra/ azzal a megjegyzéssel, hogy a többi anyag is teljes analógiát mutat a szerkezet hozzárendelését illetőleg. A spektrumban dublettként jelenik meg az NH jel δ :11,1-nél. A vinil proton jelét δ :8,46-nál találjuk, szintén dublettre hasadva. Nehézzvíz hozzáadása után az előbbi sáv eltűnik, a H vinil jel pedig szingulettet ad, tehát a lecserélődött proton az olefin = CH-val vicinális helyzetben lévő NH . E bizonyítékok és az IR szinképben szintén /3260 cm^{-1} körül/ megjelenő NH sáv alapján tehát egyértelműen az enamin tautomer vegyületek keletkeztek.

A kettőskötés mentén fellépő geometriai izomériát az alábbi ábrán érzékeltetjük:



A $J_{\text{NH},\text{CH}}=13-14$ Hz csatolási állandó magas értéke azt mutatja, hogy az N-C= rotációjával keletkező konformerek egyensúlya szterikus okokból ill. a kialakuló hidrogénkötés miatt dominánsan eltolódott a fenilcsoportot a C=C kötéshez képest transz helyzetben tartalmazó konformer /62, 63/ javára.

A Z izomerben minden esetben intramolekuláris hidrogénhidkötés jön létre. Ennek következménye az, hogy a NH lecserélődése deutériumra szobahőmérsékleten több napig tart, míg az E izomer NH -ja azonnal lecserélődik. Jól érzékelhető ez az infravörös spektrumban is, ahol a ke-látkötésre jellemző észter sáv 1700 cm^{-1} alatt jelenik meg, míg az E izomer etoxi-karbonil jele 1700 cm^{-1} fölött van.

1. táblázat A Z és E izomerek infravörös észtersávjai

Vegyü- let	Z $\nu\text{ CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ / cm^{-1} /	E $\nu\text{ CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ / cm^{-1} /	$\nu\text{ CH}_2\text{-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ / cm^{-1} /
<u>56</u> i	1698	1717	-
f	1697	1717	-
<u>57</u> a	1674	1709	-
d	1684	1710	-
<u>59</u> a	1684	1714	1735
c	1684	1712	1745

A felvételek KBr pasztillában készültek

A sztereoisomerek létét és oldódás utáni egymáshoz viszonyított arányukat NMR spektrumaik segítségével vizsgáltuk. Mivel a karbonilcsoporttal kelációban lévő NH szignálja nagyobb δ értéknél jelentkezik, mint a szabad NH jele, ez módot ad arra, hogy a Z és E izomerek között NMR spektroszkópia segítségével különbséget tegyünk. Az adatokat a 2. táblázat foglalja össze, melyben csak a legjellemzőbb proton jeleket tüntettük fel azon modellvegyületeknél, amelyeknél az izomerek arányát meghatároztuk.

2. táblázat Az E és Z izomerek jellemző NMR adatai és oldódás utáni arányuk

Ve- gyü- let	Oldószer	E konfigurációban				Z	E/Z arány
		=CH	NH	=CH	NH		
57a	CDCl ₃	8,46/d/	8,70/d/	7,96/d/	10,70/d/		40:60
	CDCl ₃ +D ₂ O	8,46/s/	-	7,96/s/	-		40:60
	C ₆ D ₅ -NO ₂	8,32/d/	8,95/d/	7,98/d/	10,61/d/		40:60
d	CDCl ₃	8,40/d/	8,60/d/	7,71/d/	10,80/d/		50:50
	CDCl ₃ +D ₂ O	8,40/s/	-	7,71/s/	-		50:50
	C ₆ D ₅ -NO ₂	8,28/d/	8,91/d/	7,90/d/	10,74/d/		50:50
		CH ₂ -COOC ₂ H ₅		CH ₂ -COOC ₂ H ₅			
59a	CDCl ₃	3,46/s/		-			100
	CDCl ₃ +D ₂ O	3,46/s/		3,22/s/			30:70 ^x
	C ₆ D ₅ -NO ₂	3,61/s/		3,32/s/			95: 5
c	CDCl ₃	3,42/s/		3,19/s/			25:75
	C ₆ D ₅ -NO ₂	3,58/s/		3,30/s/			25:75
d	CDCl ₃	3,41/s/		3,18/s/			25:75
e	CDCl ₃	3,41/s/		3,18/s/			20:80

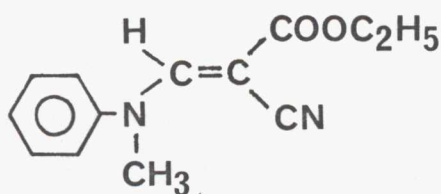
^x1 napi állás után

A táblázatban feltüntetett E/Z arány közvetlenül a feloldódás után mért érték. Látható, hogy pl. 59a egységesen E módosulatonban van szilárd állapotban és csak hő, vagy oldószer hatására izomerizálódik hosszabb idő után /ez utóbbira példa a kloroform+nehésvíz oldószerelegyen kapott adat/. Protikus közeg /víz, savnyomok/, ill. poláris oldószerek katalizálják az egyensúlyi folyamatot /60/.

Az 57 vegyületeknél az NH sáv mellett feltüntettük a hozzá tartozó vinil proton helyét. /Az 57d szinképét ld. az 1. számú mellékletben, 1.2. ábra/. Az 59 anyagoknál az izoméria viszonyok legszemléletesebben a $\text{CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$ jelnél láthatók, amiről az E:Z arány is leolvasható. Az asszignációt ebben az esetben nagymértékben megkönnyítette, hogy sikerült az 59a E izomerjét tisztán izolálni és vizsgálni. /A szinkép az 1. számú mellékletben lévő 1.3. ábrán látható/. Az ehhez a formához tartozó CH_2 szignálnál δ : 3,46, az NH jel δ : 7,7 ppm-nél található deutero-kloroformos oldatban. Szobahőfokon néhány órai állás után ugyanezen anyag oldata izomer-keverékké válik, ahol a másik, tehát Z izomerre jellemző $\text{CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$ szingulett δ : 3,22-nél, míg az NH sáv δ : 10,0 ppm-nél jelenik meg. Miután így a jelek hozzárendelése egyértelmű, a táblázatban csak a $\text{CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$ -re jellemző adatokat tüntettük fel. Az 59a vegyület geometriai izomerjeinek közvetlenül a feloldódás után mért aránya az idővel változik, ami jól látható az 1. számú mellékletben lévő 1.4. ábrán, ahol hosszabb idő elteltével újra kirajzoltuk a CH_2 szignálokat. Az eredeti felvételen túlsúlyban levő E izomer mennyisége /kb. 75 %/ szobahőmérsékleten kloroformos oldatban 3 óra múltán 60 %-ra csökken és 3 nap elteltével az egyensúly már a Z izomer javára áll be, 75:25 arányban.

A hőmérséklet emelését szintén átizomerizálódás kíséri: az infravörös spektrumban az E izomerre jellemző 1700 cm^{-1} felett levő sáv mindegyik vegyületnél fokozatosan veszít intenzitásából a Z-hez tartozó jel javára.

Azért, hogy biztosan kizárhassuk a mérési körülmények között is a tautoméria lehetőségét, és így egy esetleges C=N kettőskötés kialakulását /62/, szintetizáltuk 57a N-metil-származékát /60/. Ez a vegyület analóg az ismert /56/ metil-2-ciano-3-/N-metil-anilino/-akriláttal, eredményeink is összhangban vannak.



60

A hőmérsékletfüggő NMR mérések során azt tapasztaltuk, hogy az izomerekre jellemző sávok melegítés hatására bizonyos hőfoknál T_c koaleszcenciát mutatnak, annak megfelelően, hogy a rotáció szabadabbá válik. A fenti jelenségből a GUTOWSKY-HOLM összefüggés [61] alapján az izomerizáció aktiválási szabadentalpiája meghatározható. Mérési eredményeinket a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat Akrilsavszármazékok izomerizációjának adatai

Vegyület	Értékel jel	$\Delta \nu$ /Hz/	T_c /°C/	ΔG^\ddagger /kJ/mol/	Oldószer	E/Z arány
<u>56a</u> e	OCH_2-CH_3	3,3	88	82,9	$C_6D_5-NO_2$	x
	OCH_2-CH_3	4,1	86	81,6	$C_6D_5-NO_2$	x
<u>57a</u> d	OCH_2-CH_3	6,5	162	98,1	$C_6D_5-NO_2$	40:60
	OCH_2-CH_3	7,0	161	97,7	$C_6D_5-NO_2$	25:75
<u>59a</u> c	$CH_2-CO_2C_2H_5$	-	-	> 100,0	$C_6D_5-NO_2$	70:30
	$CH_2-CO_2C_2H_5$	-	-	> 100,0	$C_6D_5-NO_2$	25:75
<u>60</u>	OCH_2-CH_3	-	-	< 60,0	$C_6D_5-NO_2$	-

^xAz 56 vegyületek nem geometriai izomerek, miután szimmetrikus diésztercsoportot tartalmaznak - így E/Z arány sem írható fel. Ezek u.n. "degenerált izomerek" más néven topomerek [90], miután a rotáció szempontjából nem ekvivalensek a diasztereotop-csoportok cserélődése miatt.



56

A ΔG^\ddagger adatokat összevetve kitűnik, hogy az észtercsoportot /56/ nitrillel /57/ helyettesítve az aktiválási szabadentalpia megnőtt, holott az utóbbi Hammett-féle szigma értéke nagyobb, mint az észteré, azaz elektronvonzóbb sajátsága folytán csökkentenie kellene az átmeneti állapot energiáját.

$$\sigma_{\text{CN}} = 0,66 > \sigma_{\text{COOC}_2\text{H}_5} = 0,52$$

Az induktív és rezonancia komponensekre /91/ felbontva

$$\begin{array}{rcc} \sigma & = & \sigma_i + \sigma_R \\ \text{CN} & +0,59 & +0,07 \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 & +0,32 & +0,20 \end{array}$$

viszont jól látható, hogy az észter σ_R értéke nagyobb, azaz a rotáció átmeneti állapotában jobban stabilizálja a szomszédos szénatomon levő negatív töltést, mint a nitrilcsoport, lecsökkentve ezáltal az aktiválási energiát. Így már mérési eredményeink megfelelnek a várakozásnak. Ezt a gondolatmenetet folytatva érthető, hogy a metilcsoporttal hosszabbított észter oldallánc /59/ esetén jelentősen megnő az aktiválási szabadentalpia, mert lecsökken az elektronvonzás. A $\Delta G^\ddagger > 100$ kJ/mol érték tette lehetővé, hogy izolálni tudtuk az E sztereoizomert.

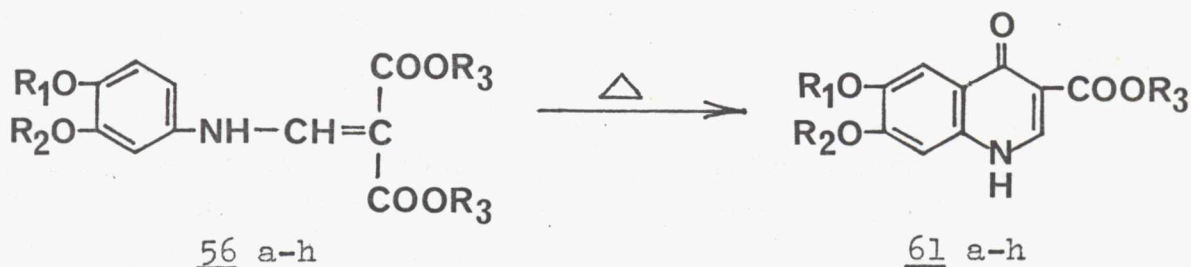
A 60-nál ΔG^\ddagger olyan alacsony, hogy a rotáció már szobahőfokon szabadabbá válik, azaz a sztereoizomerek nem észlelhetők külön-külön az NMR spektrumban. A metilcsoport elektronküldő sajátsága folytán a delokalizáció fokozódik, ami az aktiválási szabadentalpia csökkenését vonja magával.

Az előállított és vizsgált enaminok termikus izomerizációjáról közleményben /92/ számoltunk be /ld. 2.1. melléklet/, a vegyületeket pedig a következő fejezetben ismerttetendő kinolinok szintéziséhez használtuk fel. Irodalmi adatok /93/ - amelyeket saját tapasztalataink is alátámasztanak - arra utalnak, hogy a termikus gyűrűzárást az alapállapotban mért izomer-arány nem befolyásolja, mert a ciklizációt E→Z átizomerizálódás előzi meg.

2.2. Kinolinok szintézise

Az előzőekben részletesen tárgyalt akrilsavszármazékok értékes kiindulási anyagai a most ismertetendő, várhatóan kemoterápiás hatásu kinolinvegyületeknek. A ciklizációval kapcsolatos munkákat az 1. fejezet sorrendjének megfelelően mutatom be.

Az 56 vegyületek termikus gyűrűzárása, amelyet 1 mól alkohol kilépése kísér, az alábbi 61 kinolonészterekhez vezetett:



	R ₁	R ₂	R ₃
a	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
b	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂
c	CH ₃ CO	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
d	CH ₃ CO	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂
e ^x	n-C ₁₀ H ₂₁	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
f	-CH ₂ -		C ₂ H ₅
g	-CH ₂ -		C ₄ H ₉
h	-CH ₂ -		C ₆ H ₅ CH ₂

^x61e vegyület = decoquinat /95, 96/

A ciklizáció lefolytatására leggyakrabban PRICE és ROBERTS /31/ módszerét alkalmazzák. Munkánk során - kis módosítással - mi is kedvező eredménnyel használtuk fel ezt a gyűrűzárási eljárást. Az 56 malonészterszármazékok tizszeres feleslegben vett difilben kiváltott reakciói 80-96 %-os hozammal eredményezték a megfelelő 61 vegyületeket, amelyek közül a 61f-h kinolonészterek az oxolin-sav-szintézis /135/ értékes közbenső termékei.

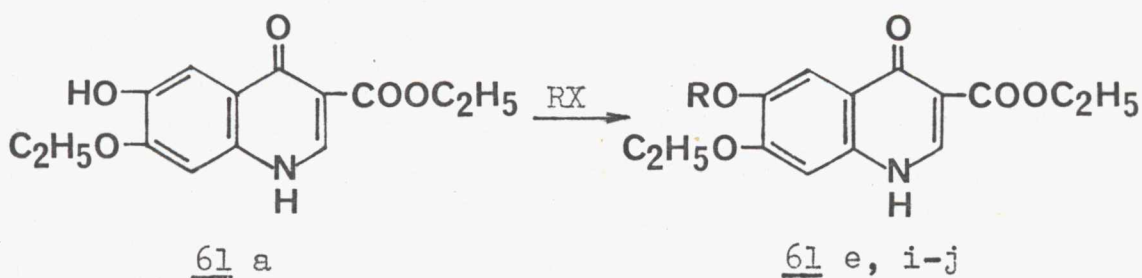
Az 56e gyűrűzárása egy kitűnő kokcidiosztatikumhoz /95,96/, a decoquinat néven ismert etil-6-n-deciloxi-7-etoxi-4-kinolon-3-karboxiláthoz /61e/ vezetett. Miután a 6,7-helyzetű szubsztituensek változtatása a kokcidiosztatikus aktivitást nagymértékben befolyásolja /96/, új vegyületeinknél ezt a szempontot is szem előtt tartottuk, másrésről viszont a decoquinat szintézisére szabadalmilag független eljárás kidolgozása is célunk volt. Kézenfekvőnek tűnt az ezideig még le nem irt, új etil-6-hidroxil-7-etoxi-4-kinolon-3-karboxilát /61a/ előállítása, amely önmagában is értékes hatás hordozója lehet, és ugyanakkor a 6-helyzetű hidroxilcsoport alkilezése révén a kívánt végtermékhez is elvezethet.

Az előző fejezetben szerepelt etil-2-etoxi-karbonil-3-/3-etoxi-4-hidroxil-/anilino-akrilát /56a/ gyűrűzárásából 61a képződése várható, azonban a szabad hidroxilcsoportnak tulajdonítható bomláskészség miatt csak szennyezett anyagot tudtunk izolálni, amelynek tisztítása nehézségekbe ütközött. Alkalmasan választott védőcsoport segítségével viszont jól kezelhető közbenső termékeken keresztül jutunk el a kívánt 61a vegyülethez. A 4-hidroxil-3-etoxil-nitrobenzol acilezése, majd a keletkezett 4-acetoxil-3-etoxil-nitrobenzol katalitikus redukciója tiszta, kristályos 55c anilinhez vezetett. Az EMME-vel végzett reakció eredménye a szintén jól kristályosodó, fehér színű 56c akrilát, amelyet difilben ciklizálva a kokcidiosztatikus

aktivitásu etil-6-acetoxi-7-etoxi-4-kinolon-3-karboxilátot /61c/ kaptuk /97/.

A 61c vizes etanolos kálium-hidrogén-karbonáttal végzett dezacetilezése során tiszta, egységes 61a-hoz jutottunk, amely szintén figyelemreméltó kokcidiosztatikus hatást mutat. Az anyag a vékonyrétegekromatográfiás futtatás során azonosnak bizonyult a direkt úton, azaz szabad hidroxilcsoporton keresztül szintetizált termékkel /98/.

A 61a 6-helyzetű hidroxilcsoportjának alkilezésénél ki kellett zárni a kvaternereződés ill. az átésztereződés lehetőségét. Ezért vizmentes közegben, dipoláris-aprotikus oldószerben végeztük a nukleofil szubsztitúciót, különböző savmegkötőszerek jelenlétében. Ez utóbbiak közül a legmegfelelőbbnek a nátrium-hidrid bizonyult, oldószerként pedig dimetilformamidot használtunk. A 61a-t decil-bromiddal alkilezve, magas hozammal kaptuk a decoquinat kokcidiosztatikumot /magyar márkanevén: CHINOCOCCIN/.



<u>61</u>	R
e	C ₁₀ H ₂₁
i	n-C ₄ H ₉
j	CH ₂ =CH-CH ₂

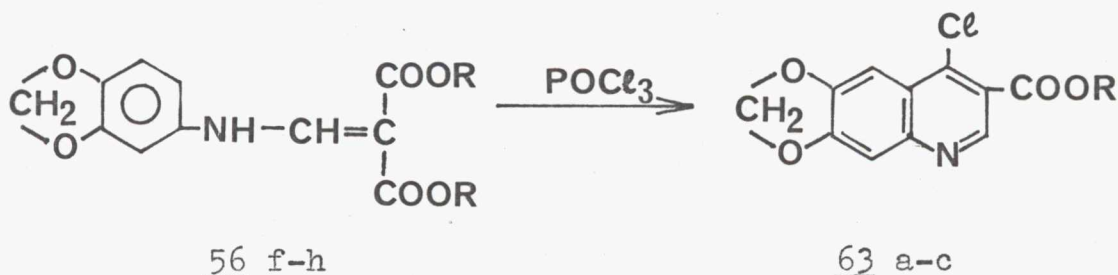
A módszer kitűnőnek bizonyult a kinolingyűrű 6-helyzetű hidroxilcsoportjának alkilezésére, amelyre általánosítható, jól használható eljárást dolgoztunk ki. Az ismertett reakcióút egyúttal szabadalmi függetlenséget is biztosít a decoquinat előállítására /97-99/.

Az eddigiekben csak a difilben történő termikus gyűrűzárásokat ismertettem. Más, magas forráspontú oldószerekben, mint pl. etil-tozilát, nitrobenzol, trietil-foszfát, is kinolonészterekhez jutottunk, amire a 2.4. fejezetben térek ki.

Elsősorban gyakorlati szempontból bizonyult nagyon hasznosnak a xilolban, foszfor/V/-oxiddal kiváltott ciklizáció. A kiindulási 4-deciloxi-3-etoxi-nitrobenzol katalitikus redukcióját is már xilolban hajtottuk végre, majd EMME-vel reagáltattuk az oldatot, ezt követően pedig beadagoltuk a foszfor/V/-oxidot, aminek hatására bekövetkezett a gyűrűzárás. E reakciósorozat előnye, hogy azonos közegben és a közbenső termékek kipreparálása nélkül, nagyon jó termeléssel /a lépésenkénti átlaghozam 90 %/ jutunk a végtermékhez, adott esetben a 61e decoquinathoz /IR szinképe az 1. sz. mellékletben, az 1.5. ábrán látható/. Eljárásunk szabadalmi oltalmat kapott /100/.

A 61 észterek lúgos hidrolizisével a megfelelő savakat /62/ is előállítottuk. /Leírásukat ld. a 3. Kisérleti részben/. Ezek az anyagok azonban farmakológiailag inaktívnak bizonyultak.

4-Klór-kinolinokhoz vezetett 90 % körüli hozammal az 56f-h vegyületek foszforil-/tri/kloridos ciklizálása:



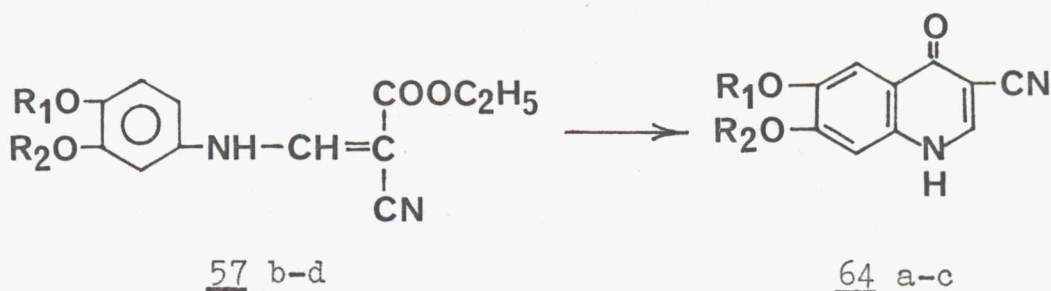
<u>63</u>	R
a	C ₂ H ₅
b	C ₄ H ₉
c	C ₆ H ₅ CH ₂

AGUI és mtsai /103/ a mi eljárásunknak megfelelően készítették el 63a-t, míg mások /102/ a megfelelő 4-kinolon és foszforil-/tri/klorid reakciójával állították elő.

A kokcidiosztatikus aktivitásu anyagok egyuttal értékes közbenső termékei a szabadalmilag független oxolinsav szintézisnek /101/.

Szemben KAMINSKY és mtsai /102/ azon megállapításával, hogy 63a sósavas forralása során a 4-helyzetű klór-atom változatlanul marad, csak az észter hidrolizál, igazoltuk, hogy a klór lecserélődése is bekövetkezik, azaz 6,7-metilén-dioxi-4-kinolon-3-karbonsav keletkezik. Fenti folyamat hig lúgoldatban megy végbe és 6,7-metilén-dioxi-4-klór-3-kinolinkarbonsav képződik.

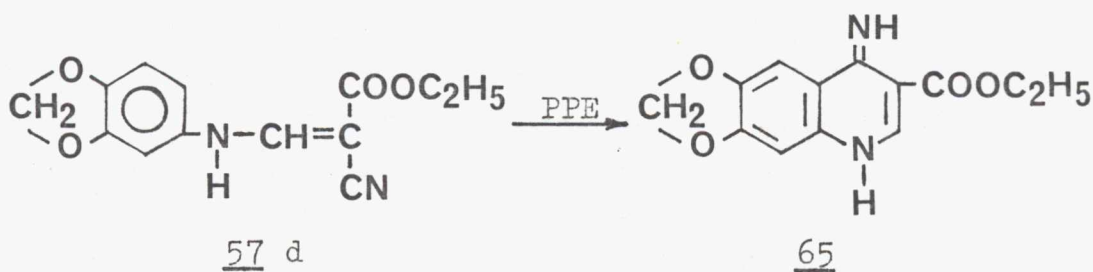
Az 57b-d akrilnitrilek termikus gyűrűzárásával az alábbi 64 4-kinolon-3-karbonitrilekhez jutottunk, amelyek értékes közbenső termékei olyan fontos kemoterapeutikumoknak, mint az oxolinsav és a decoquinat:



<u>64</u>	R ₁	R ₂
a	H	C ₂ H ₅
b	C ₁₀ H ₂₁	C ₂ H ₅
c		-CH ₂ -

Érdekes összehasonlításra ad alapot OKUMURA és mtsai /104/ időközben megjelent munkája, amelyben 57d-t, ill. annak N-etil-származékát polifoszforsav-észterben /PPE/ ciklizálják.

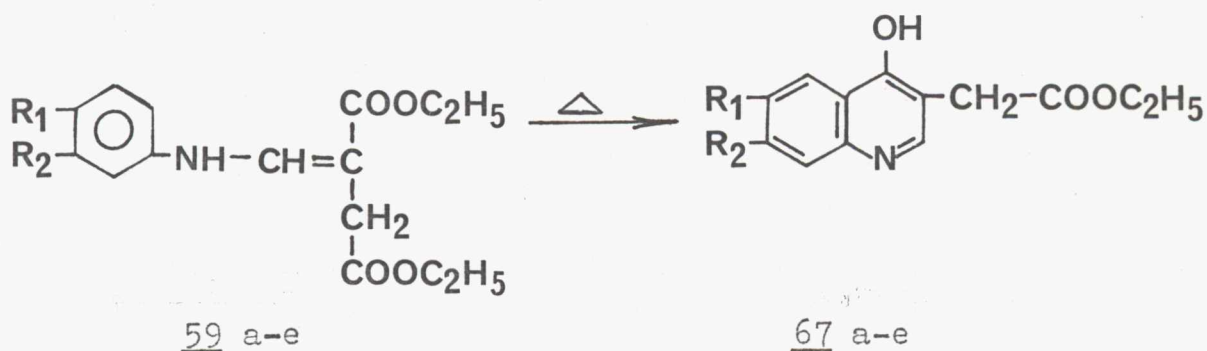
Azt találják, hogy a kinolingyűrű a nitrilcsoport reakciója révén alakul ki, azaz nem 4-kinolon-3-karbonitril /64/ szerkezet, hanem 3-etoxi-karbonil-4-iminokinolin /65/ struktúra keletkezik.



A 4-imino helyettesítő a PPE hatására utólag etileződhet. A 65 típusú vegyület kialakulását azzal értelmezik, hogy részben 57d ill. N-etil-származéka termodinamikai okokból az E izomer formában van, másrésről a nitrilcsoport reaktívabb, mint az észter. Az előző fejezetben ismertetett vizsgálatok során kimutattuk, hogy 57d az E/Z izome-

rek egyenlő arányú keveréke. Felmelegítés hatására $E \rightarrow Z$ átizomerizálódás következik be $/E:Z = 25:75/$, tehát a Z forma kerül túlsúlyba. Ezt az eredményt irodalmi adatok is megerősítik, megállapítva, hogy az $E \rightarrow Z$ átalakulás nemcsak hő hatására, hanem savkatalízisre is bekövetkezik $/93/$, sőt magától is végbemegy $/105/$. Az alábbi kísérleti megfigyelések további adalékként szolgálhatnak a gyűrűzárás irányának meghatározásához. Kimutattuk, hogy hő hatására, difilben egyértelműen a 4-kinolon-3-karbonitrilek keletkeznek $/példaként$ bemutadjuk 64b IR szinképét az 1. sz. melléklet 1.6. ábrán/, és ugyanez az eredménye az etil-1-ciano-2-/N-metil-anilino/-akrilát $/60/$ polifoszforsav jelenlétében foszforil-/tri/kloridban kiváltott reakciójának, ill. kénsav-ecetsavanhidrid rendszerben végzett ciklizációjának. A keletkezett 1-metil-4-kinolon-3-karbonitril $/66/$ IR szinképe az 1. sz. melléklet 1.7. ábráján látható/. A szerkezetet egyértelműen igazolja az IR spektrumban 2220 cm^{-1} körül megjelenő nitril sáv és az észtercsoport hiánya, amit az NMR szinképek is alátámasztanak. Ugyanakkor az 57d polifoszforsav-észterben végrehajtott reakciója - a japán kutatókkal $/104/$ összhangban - valóban a 65 vegyületet-, ill. 4-etilimino-származékát eredményezi. A fentiek arra utalnak, hogy a PPE-vel olyan intermolekuláris asszociáció jön létre, amely elősegítve a szterikus kedvező E izomer kialakulását $/93/$, a nitrilcsoporton keresztül végbemenő ciklizációhoz vezet.

A 67 4-kinolon-3-ecetsavészterek keletkeztek 59 borostánkősavészterek termikus gyűrűzárásával:



	R ₁	R ₂
a	H	H
b	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O
c	-O-CH ₂ O-	
d	CH ₃ O	H
e	C ₂ H ₅ O	H

A vegyületcsoportból 67a mutatott figyelemreméltó kokci-
diosztatikus aktivitást. /IR szinképét ld. az 1. sz.
melléklet 1.8. ábrán/.

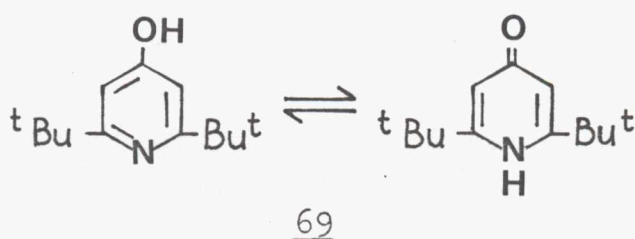
Az észterek lúgos hidrolizisével elkészítettük a megfe-
lelő savakat /68/ is /leírásukat ld. a 3. Kísérleti rész-
ben/, ez azonban a hatás elvesztésével járt.

2.3. 4-Kinolonok tautomériája

Az előállított 4-kinolon vegyületeink tautoméria viszonyainak felderítését elsősorban a következő fejezetben ismertetendő alkilezési reakciók mechanizmusának vizsgálata tette szükségessé, de az utóbbi években felkeltette a tématerület iránti érdeklődést a keto tautomer formájának tartott 2- és 4-piridonnal kapcsolatos azon felismerés is - amelyet az 1.3. fejezetben már ismerttettem - hogy gázfázisban a prototróp egyensúly az enolszerkezet javára tolódik el. E terület talán legismertebb szaktekintélyei KATRITZKY és MAQUESTIAU professzorok, akikkel alkalmam volt együtt dolgozni, eredményeinket is közösen publikáltuk. Ennek kapcsán került sor a 3- ill. 4-merkapto-piridinekre vonatkozó munkák közzétételére, amelyek során kimutattuk /107/, hogy míg oldatban ebben az esetben is a tionforma dominál /108/, addig gázfázisban a tiolszerkezet kerül túlsúlyba /ld. 2. sz. melléklet 2.2. közleményt/, amit további mérések /80, 109/ is alátámasztottak és megerősítettek.

A szilárd- és folyadékállapotban mért értékek és a gázfázisú adatok közötti látszólagos ellentmondás az előbbiekre felülvizsgálatára késztet és arra mutat, hogy a szerves kémia ezen alapvető problémái még ma sem egyértelműen tisztázottak, s a különböző közelítések egymást kiegészítve visznek közelebb a valós viszonyok megismeréséhez /81-87, 150/.

KATRITZKY piridonokra vonatkozó munkájához kapcsolódva vizsgáltuk UV spektroszkópia segítségével a 2,6-di-terc-butil-4-piridon /69/ tautomer egyensúlyát különböző polaritású oldószerekben.



Rögzített modellként az N-metil-4-piridont és a 4-metoxi-piridint vettük figyelembe. Az előbbi UV elnyelési maximuma 262 nm-nél van /log ϵ = 4,26/ míg az utóbbié 218 nm-nél /log ϵ = 3,9/ található /112/. Nyilvánvaló tehát, hogy vizsgált 69 vegyületünk 260 nm körüli abszorpciós maximuma a 4-piridon szerkezetre utal.

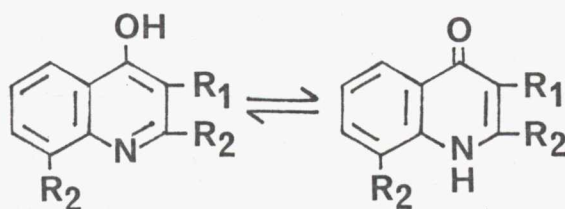
4. táblázat A 2,6-di-terc-butyl-4-piridon /69/ különböző oldószerekben mért UV elnyelési maximumai

Oldószer	<u>69</u> ⁺	
	λ_{max} /nm/	log ϵ
Ciklohexán	255	3,35
99% ciklohexán: 1 % kloroform	261	3,36
90% ciklohexán: 10% kloroform	261	3,68
50% ciklohexán: 50% kloroform	263	4,00
99% ciklohexán: 1 % etanol	261	3,38
70% ciklohexán: 30% etanol	261	3,78
50% ciklohexán: 50% etanol	261	4,02
Kloroform	263	4,13
MeOH /113/	258	4,17

⁺A törzsoldat ciklohexán oldószerben készült, amelyet $5 \cdot 10^{-5}$ mol/dm³ koncentrációra hígítottunk.

A 4. táblázatból - amelyben az extinkciós koeficiens logaritmusát tüntettük fel - jól látható, hogy az oldószer polaritásának növelését a keto tautomer formára jellemző elnyelési maximum emelkedése kíséri. A metanolban közölt adat - amely szükségtelenné tette, hogy etanolban is elvégezzük a mérést - felel meg gyakorlatilag a piridon szerkezetnek. /A 4-piridon jellemző abszorpciós maximuma, $\log \epsilon = 4,15$, metanolban 256 nm-nél /112/ található és etanolban is ugyanilyen adatokat /114/ mértek/. Az oldószerrelegyekben szintén szembe-tűnő, hogy az apoláris komponens mennyiségének csökkenésével fokozatosan nő a keto tautomer aránya. A prototróp viszonyok változása szemléletesen látható az 1. melléklet 1.9. ábrán, valamint a 2. sz. mellékletként csatolt 2.3. közleményünkben /115/, az 1429. oldalon.

A 4-kinolonok közül modellvegyületként az asszociáció kiküszöbölésére olyan származékot állítottunk elő, amely a 3-as helyen hosszú szénláncú helyettesítőt tartalmazva egyúttal megjavítja a vegyület oldékonyságát is, lehetővé téve a 4-kinolonok prototróp egyensúlyának tanulmányozását.



	R ₁	R ₂
<u>52</u>	H	H
<u>70</u>	C ₁₀ H ₂₁	CH ₃

Valóban, az új 3-decil-2,8-dimetil-4-kinolont /70/ a várakozásnak megfelelően már fel tudtuk oldani ciklohexánban is. Rögzített modellként az 1-metil-4-kinolont és a 4-metoxi-kinolint vettük figyelembe. Az előbbi jellemző

UV elnyelési maximumai 325 és 339 nm /log ϵ = 4,12 ill. 4,20/ hullámhosszuságnál találhatók, míg a stabilizált hidroxiformának megfelelő abszorpció 283 nm-nél /log ϵ = 3,80/ van /116/. Miután a 4-kinolonok UV spektrumában két, az oxoformához tartozó maximum jelentkezik 320 ill. 330 nm körül, az 5. táblázatban, amely a mérési adatokat tartalmazza, a vegyületre jellemző mindkét hullámhossznál feltüntettük a hozzá tartozó log ϵ értékeket. A 70 vegyület UV abszorpciójának ábrázolása a 2. sz. mellékletként csatolt 2.4. közleményben /115/, az 1430. oldalon látható.

5. táblázat 4-Kinolonok /52 és 70/ jellemző UV abszorpciói különböző oldószerekben

Oldószer	<u>52</u> ⁺		<u>70</u> ⁺⁺	
	Irodalmi λ_{\max} /nm/	Mért log ϵ	Mért λ_{\max} /nm/	log ϵ
Ciklohexán	-	-	321 335	3,95 3,99
Kloroform irod./116/	318 331	4,02 4,08	319 332	4,05 4,11
Acetonitril	-	-	317 330	4,08 4,12
Etanol irod./71/	318 331	4,15 4,18	317 330	4,08 4,12
			323 336	4,13 4,13

⁺A rossz oldhatóság miatt törzsoldat nem készülhetett, a mért koncentráció 10^{-4} mol/dm³.

⁺⁺A törzsoldat ciklohexánban készült, amelyet $5 \cdot 10^{-5}$ mol/dm³ koncentrációra hígítottunk.

Sajnos a 4-kinolon nagyon rossz oldékonysága apoláris oldószerekben megakadályozza, hogy a prototróp viszonyok alakulásáról képet alkossunk. Az viszont jól érzékelhető, hogy poláris közegben szinte kizárólagosan csak a ketoforma van jelen. A 3-decil helyettesített származéknál /70/ már jól követhető a tautomer egyensúly változása. Az oldószer polaritásának növelésével fokozatosan emelkedik az oxoszerkezetre jellemző elnyelési maximum értéke. Etanolban az anyag gyakorlatilag egységesen kinolon strukturáju. A változás bár szemléletes, de nem nagy, jelezve, hogy a vegyület minden körülmények között túlnyomó többségben ketoformában van. A közegtől függően azonban, ha kismértékben is, de eltolható az egyensúly.

Az eddigiekben minőségileg követtük az oldószernek a prototróp egyensúlyra gyakorolt hatását. A tautomer formák egymáshoz viszonyított arányából azonban mennyiségiileg is kifejezhető a látszólagos tautomer egyensúlyi állandó K_T az alábbi összefüggés alapján, ahol ϵ_{OH} ,

$$K_T = \frac{[oxo]}{[hidroxi]} = \frac{\epsilon_{OH} - \epsilon}{\epsilon - \epsilon_{NH}}$$

ϵ_{NH} és ϵ a megfelelő hidroxi- ill. oxoszerkezet, valamint a tautomer keverék extinkciós koeficiense. Az egyenlet segítségével számított tautomer egyensúlyi állandók logaritmusát a 6. táblázat tartalmazza. / A számításokhoz felhasznált adatok a 2. sz. mellékletben lévő 2.3. közleményünkben /115/, az 1431. oldalon találhatók./

6. táblázat Az 52, 69 és 70 vegyületek log pK_T értékei

Oldószer	log K_T			
	2,6-di-terc- -butil-4- -piridon	4-kinolon		3-decil-2,8-di- metil-4-kinolon
	<u>69</u>	<u>52</u> λ_{317}	λ_{330}	<u>70</u> λ_{323} λ_{336}
Ciklohexán	-0,92			0,23 0,42
Kloroform	0,96	1,11	1,63	0,57 0,99
Acetonitril		2,04	2,12	1,16 1,33
Viz ⁺	3,74 /118/ ⁺⁺	4,19 /119/		

⁺A zárójelben feltüntetett irodalmi hivatkozásból átvett, vízben mért pK_a értékből származó összehasonlító adat.

⁺⁺Az analóg 2,6-dimetil-4-piridon megfelelő értéke.

A tautomer egyensúlyi állandó $/K_T/$ és az oldószer polaritása $/P/$ között az alábbi egyenlőség $/111/$ szerinti összefüggés áll fenn:

$$\log \frac{K_{T/1/}}{K_{T/2/}} = a /P_1 - P_2/$$

Használhatósághoz szükség van egy, a polaritást jellemzően kifejező értékre. Miután az oldószer és az oldott anyag kölcsönhatását intermolekuláris erők /Coulomb, induktív, diszperziós, töltésátviteli, hidrogénkötési stb./ szabják meg, a makroszkópikus fizikai állandók

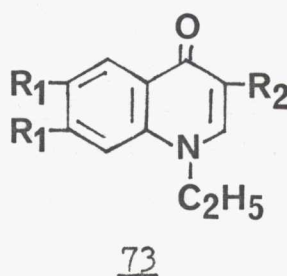
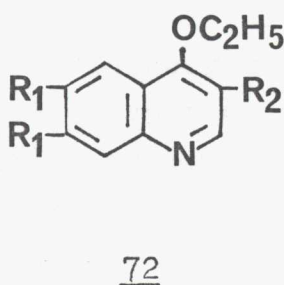
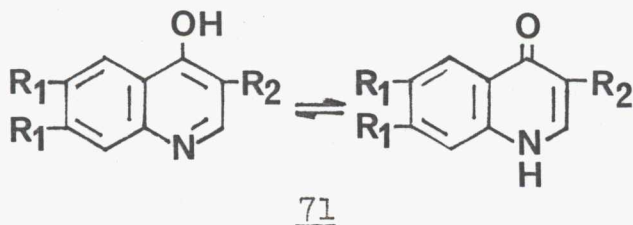
/mint pl. dielektromos állandó, dipolmomentum, törésmutató stb./ nem fejezhetik ki megfelelően. Ezért empirikusan próbáltak kielégítő értékekhez jutni, amely közeli-téseknek egyik mindmáig legsikeresebbje a szolvatokróm festékek felhasználásán alapul /120/. KOSOWER használt először ilyen célra alkilpiridinium sókat, ill. piridin-N-oxidot /121/, és az 1-etil-4-metoxi-karbonil-piridinium jodid abszorpciós maximumának helyéből számolt átmeneti energiát elnevezte "Z" értéknek. A piridin vegyület, amin a skála alapul, hasonló vizsgált anyagainkhoz, ezért alkalmaztuk inkább ezt a közelítést és nem a szintén sok oldószerre ismert /120, 122/ E_T polaritási faktort.

A "Z" értékben kifejezett polaritás függvényében ábrázolva a vizsgált vegyületeinkre vonatkozó, a 6. táblázatban feltüntetett tautomer egyensúlyi állandók logaritmusait /ld. 1. sz. melléklet 1.10. ábra/, beleértve a vízben mért, irodalomból átvett pK_a értékekből számított $\log K_T$ adatokat is, lineáris összefüggést kapunk, amely-nél a $\log K_T=0$ pontban a tautomerek egyenlő mennyiségben vannak jelen, e fölött a keto-, alatta pedig az enolforma van túlsúlyban. Ez az ábrázolásmód lehetővé teszi, hogy bármely ismert polaritású oldószerben leolvashatóvá váljon az adott vegyület tautomer formáinak aránya.

Az eddigiek alapján képet kaptunk az alapvegyületek prototróp egyensúlyának alakulásáról. Az 1.3. irodalmi részben már részletesen ismertettük a 4-kinolon-3-karbonsavszármazékok tautomériájával kapcsolatos ellentétes állásfoglalásokat, a sok esetben megalapozatlan ill. nem bizonyított állításokból levont következtetéseket, ami szükségessé tette a viszonyok egyértelmű tisztázását, s egy-uttal az egyensúlyi állandók meghatározását. Vizsgálat alá vettük ezért a következő fejezetben ismertetendő N-alkilezési reakciókba vitt 3-alkoxi-karbonil-, ill.

3-ciano-4-kinolon vegyületek egyszerű képviselőit, amelyek

rögzített tautomer formáit is előállítottuk, hogy ezek tükrében értékelhessük a kapott adatokat.



	R ₁	R ₂
a	H	COOC ₂ H ₅
b	O-CH ₂ -O	COOC ₂ H ₅
c	H	CN

A 3-etoxi-karbonil-4-kinolon /71a/ különböző polaritású oldószerekben /viz, metanol, acetonitril, kloroform, benzol, széntetra-klorid/ felvett UV szinképe az 1. sz. melléklet 1.11. ábrán látható. Szembetűnő, hogy míg a 72a rögzített hidroxiforma elnyelési maximuma ~285 nm-nél van méréseink szerint, addig 73a stabil oxoszerkezet /UV szinképek az 1. sz. melléklet 1.12. ill. 1. 13. ábrán láthatók/ mind a görbe vonalában, mind az abszorpciós maximum helyében /~320 nm/ gyakorlatilag azonos képet ad a vizsgált 71a-val, tehát a vegyület minden körülmények között túlnyomó többségében keto-strukturájú. Mégis, ezen belül az egyensúly - ha kismértékben is -

de eltolódik apoláris oldószerben az enolforma irányába, mégpedig a csökkenő polaritásnak megfelelően várható sorrendben /kloroform-benzol-széntetra-klorid/. Ugyanez az eredménye a benzol-metanol oldószerkelegyen végzett méréseknek, ahol csak 90 % vagy efölötti benzol mennyiség esetén mutatható ki enol tautomer. Tehát a 3-etoxi-karbonil-4-kinolon /71a/ döntően oxoszerkezettel jellemezhető nemcsak szilárd fázisban, hanem oldatban is.

A 6,7-metilén-dioxi-3-etoxi-karbonil-4-kinolon /71b/ valamivel oldékonyabbnak bizonyult és a szubsztituensek jelenléte egyúttal a tautomer egyensúlyt is befolyásolta. Amint az már az előzőekből kitűnik, a ketoszerkezetre jellemző elnyelés 320 nm körül várható. A 73b N-etil származék jellemző abszorpciója valóban 320-323 nm közé esik a különböző oldószerekben, míg a 72b O-etil vegyületnek ebben a hullámhossz tartományban minimuma van.

A vizsgált 71b /UV szinképe az 1. sz. melléklet 1.14. ábrán látható/ a poláris oldószerek csoportjában /viz, metanol, acetonitril/ a kísérleti hibán belül közel azonos, a ketoszerkezetre jellemző képet ad / λ_{\max} : 320 nm/. Az apoláris közegben számottevően csökken az elnyelés intenzitása az alacsonyabb hullámhossznál levő /300 nm/ enolformára jellemző abszorpció javára, tehát a prototróp egyensúly a csökkenő polaritással a keto \rightarrow enol irányban változik. Még szemléletesebben látható ez a jelenség a metanol-benzol oldószerpáron belül /ld. 1. sz. melléklet 1.15 ábra/, ahol a metanol mennyiségének csökkenésével egyre kisebb lesz az oxoformára jellemző, s ezzel egyidejűleg izobesztikus ponton keresztül arányosan nő a hidroxil-strukturának megfelelő elnyelés. Mintegy 50 % vagy ennél több metanol jelenlétében gyakorlatilag csak a keto tautomer mutatható ki, de ennél kevesebb poláris oldószer már lehetővé teszi az egyensúly elmozdulását az enolszerkezet felé.

A 3-ciano-4-kinolon /71c/ ezzel szemben egyértelműen a 4-oxo-strukturával jellemezhető oldatban, amint ez az 1. sz. mellékletben levő 1.16. ábrából leolvasható. A megfelelő rögzített szerkezetek szinképeit külön nem tűntettük fel, mert az elnyelési maximumok gyakorlatilag meg-egyeznek a 3-etoxi-karbonil-4-kinolonnál mért adatokkal, azaz a 72c N-etil származékra jellemző abszorpció 314 nm-nél, a 71c O-etil vegyületé 285 nm-nél található. A benzol-metanol kétkomponensű oldószerkeletben is csak a keto tautomer mutatható ki, az apoláris benzol mennyiségének növelése nem befolyásolja az egyensúlyt.

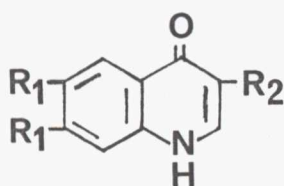
Az eddigiek szemléletes képet adtak a prototróp viszonyok alakulásáról. A vízben mért tautomer egyensúlyi állandó / K_T / pontos megállapításához a legáltalánosabban alkalmazott módszert, a bázicitás mérést használtuk.

Az ionizációs konstansokat szintén UV spektroszkópia segítségével határoztuk meg. Általában 10^{-4} mol/dm³ koncentrációjú vizes törzsoldatokkal dolgoztunk, amelyek néhány százalék etanolt tartalmaztak az oldódás elősegítésére.

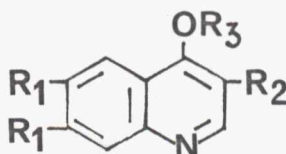
A méréseket megfelelő pufferekkel hígított oldatokban végeztük. Az analitikai hullámhosszúságot úgy választottuk meg, hogy a semleges molekula és a protonált változat abszorpciója közötti különbség maximális legyen. Az eredményeket a 7. táblázat tartalmazza, amelyben összehasonlítás végett feltüntettük a 4-kinolonra vonatkozó irodalomból vett /119/ adatokat is.

A kapott pK_T értékek arra utalnak, hogy vizes oldatban mindegyik tautomer vegyület a 4-kinolon formában van, amint ez előző vizsgálatainkból is már kitűnt.

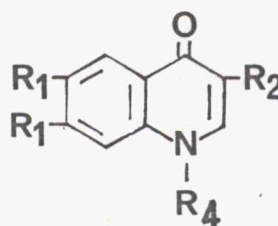
7. táblázat 4-Kinolon-3-karbonsav-származékok pK_a és pK_T értékei



71 a-c



72 a-c

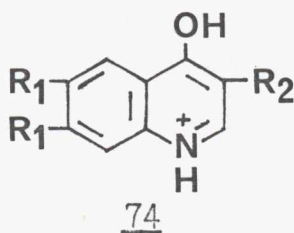


73 a-c

Vegyület	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	pK_a	pK_T
<u>71a</u>	H	COOC ₂ H ₅	-	-	0,99 [±] 0,04	-3,01
<u>72a</u>	H	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	3,88 [±] 0,03	
<u>73a</u>	H	COOC ₂ H ₅	-	C ₂ H ₅	0,87 [±] 0,02	
<u>71b</u>	O-CH ₂ -O	COOC ₂ H ₅	-	-	2,07 [±] 0,03	-2,06
<u>72b</u>	O-CH ₂ -O	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	4,09 [±] 0,03	
<u>73b</u>	O-CH ₂ -O	COOC ₂ H ₅	-	C ₂ H ₅	2,03 [±] 0,03	
<u>71c</u>	H	CN	-	-	-2,08 [±] 0,02	-4,73
<u>72c</u>	H	CN	C ₂ H ₅	-	3,18 [±] 0,05	
<u>73c</u>	H	CN	-	C ₂ H ₅	-1,55 [±] 0,06	
<u>52</u>	H	H	-	-	2,27 [±] 0,02	-4,19
<u>53</u>	H	H	CH ₃	-	6,65 [±] 0,03	
<u>54</u>	H	H	-	CH ₃	2,46 [±] 0,03	

A kinolin nitrogénjéhez képest beta-helyzetben levő erősen elektronvonzó nitrilcsoportot tartalmazó vegyület

/71c/ egyensúlya tolódik el legjobban a ketoforma felé / pK_T -4,73/. A szintén elektronvonzó etoxi-karbonil helyettesítő befolyása már nem ennyire erős, 71a pK_T -3,01 értéke magasabb, mint az 52 helyettesítetlen 4-kinoloné / pK_T -4,19/, azaz viszonylag több enolforma található vizes oldatában. Ez azt jelenti, hogy a konjugált savban



/74/ a hidroxilos proton savanyúbb, mint a nitrogénhez tartozó hidrogén, mégpedig az R_2 szubsztituens következő sorrendjében: $CN > H > COOEt$. Az, hogy a 6,7-metilén-dioxi-származék /71b/ pK_T értéke nagyobb, mint a többi vegyületé, arra utal, hogy a meglehetősen távoli helyettesítő megnöveli a fenti konjugált savban az NH savasságát az OH -hoz viszonyítva, s ezáltal kedvez az enolforma kialakulásának /123/.

Összegezve a fenti eredményeinket leszögezhetjük, hogy a kinolonok oldatban túlnyomórészt ketoszerkezetűek, bár az egyensúly az oldószerek változtatásával - egyedenként különböző mértékben - befolyásolható.

Gázfázisban eddig még egyáltalán nem vizsgálták a kinolonokat. Az új CI/CID/MIKE /Chemical Ionisation, Collision Induced Dissociation, Mass-analysed Ion Kinetic Energy/ módszerrel - ami a tautomer vegyületnek a megfordított elrendezésű tömegspektrométerben bekövetkező etileződésén alapul, s a protonálódó etil-szubsztituált rögzített modellekkel összehasonlítva értékelhető - lehetőség nyílt /124/ a gázfázisú tautoméria viszonyok felderítésére

/ld. 2. sz. melléklet 2.4. közleményt/. A mérések eredménye röviden a következő: maga a 4-kinolon /52/ gázfázisban is többségében ketoformában van, tehát eltérően a piridonoktól /80/, az egyensúly hasonló az oldatban levőhöz. A 3-etoxi-karbonil- /71a/ és a 3-etoxi-karbonil-6,7-metiléndioxi-4-kinolon /71b/ viszont hidroxil szerkezetűnek bizonyult, szemben az előzőekben részletesen ismertetett vizsgálati eredményekkel. Ez talán az intramolekuláris hidrogénhidkötés kialakulásának tudható be a 4-hidroxil és a 3-etoxi-karbonil-csoport között, ami stabilizálhatja az enolformát. Nem lehetett azonban biztos következtetést levonni a 3-ciano-4-kinolonról /71c/, holott oldatban ez a vegyület volt a legkifejezettebben ketoszerkezetű. /A mérési eredmények részletesen a 2. sz. mellékletben levő 2.5. közleményben olvashatók/.

A fejezetben ismertetett újabb eredményekről már megjelent /107, 115, 124/ ill. közlés alatt levő /123/ közleményeink, reméljük hasznosan egészítik ki a piridonok területén jelenleg is folyó tautoméria vizsgálatokat.

2.4. 4-Kinolinok alkilezése trialkil-foszfáttal

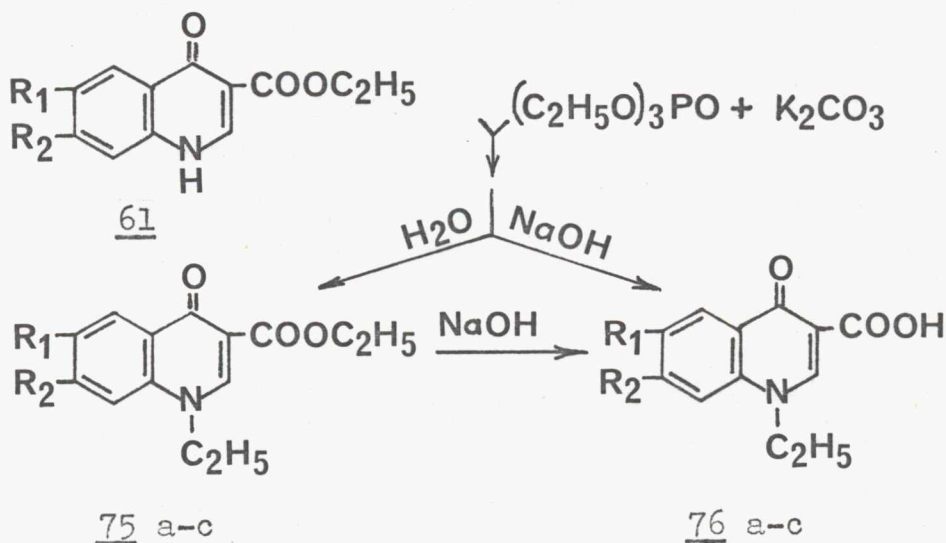
A 2.2. fejezetben ismertetett 3-kinolinkarbonsav-származékok N-alkilezésével és az észter- vagy nitrilcsoport hidrolizálásával antibakteriális hatású anyagokhoz lehet jutni.

Elsősorban szabadalmi szempontból választottuk alkilezőszerként a trialkil-foszfátokat, amelyek a gyakorlati felhasználhatóság szempontjából nagyon előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek: vízzel elegyednek, kiváló oldószerek, a forráspontjuk magas, ipari méretekben is hozzáférhetők, nem mérgezőek, és viszonylag nem drágák. Az eljárás kitűnőnek bizonyult a piridin szerkezetű vegyületek alkilezésére.

A trialkil-foszfátok régóta jól ismert vegyületek, alkilezőszerként való felhasználásukra mégis aránylag kevés példát találunk az irodalomban. Először aromás /125/ és alifás /126/ étereket készítettek segítségükkel, ZEMPLÉN és mtsai /127/ is nyomás alatt O-alkil vegyületek előállítására, valamint szekunder, nem gyűrűben levő nitrogén alkilezésére használták. N-etilezésről elsőként - primer aromás aminok esetén - BILLMAN és mtsai /128, 129/ számoltak be, majd FLETCHER /130, 131/ ért el velük jó eredményt az etilamino-fluorének szintézise során. Telített gyűrűben lévő szekunder nitrogén alkilezését RUEGGEBERG és CHERNACK /132/ írta le. MÉSZÁROS és mtsai /133/ sikeresen alkalmazták naftiridingyűrűs vegyületeknél N-alkilezésre.

A reakciókat a trialkil-foszfát /trietyl- vagy trimetyl-foszfát/ feleslegében - egyuttal oldószerként is használva - forrásponton végeztük, esetenként savmegkötő /kálium/I/-karbonát/jelenlétében. Nagyon jó /90 % feletti/ hozammal jutottunk az N-alkil-4-kinolonokhoz.

A 61 3-etoxi-karbonil-4-kinolonok az alábbiak szerint reagálnak:



	R ₁	R ₂
a	H	H
b	C ₁₀ H ₂₁ O	C ₂ H ₅ O
c [⌘]	O-CH ₂ -O	

[⌘]76c = oxolinsav /94/

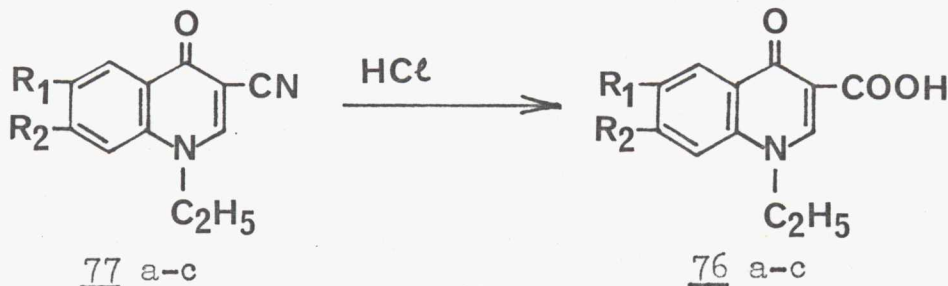
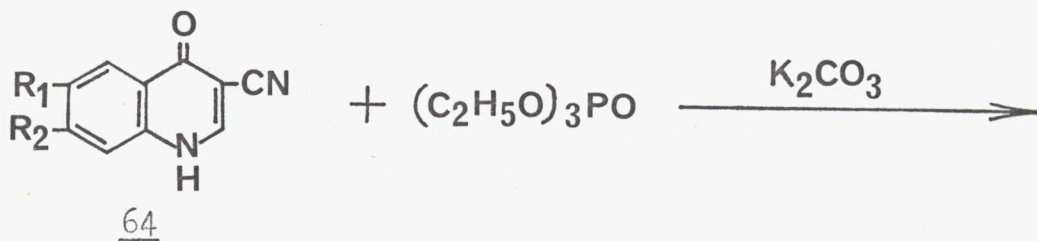
A trietil-foszfát /TEP/^x forráspontján az etilezés rövid idő /mintegy 20-30 perc/ alatt megtörténik bázis jelenlétében - legmegfelelőbbnek a kálium/I/-karbonát bizonyult - míg annak hiányában 60 perc alatt sem megy végbe. A reakcióelegyet a közbelső termékek izolálása nélkül, hig nátrium-hidroxid oldattal forrón hidrolizálva az antibakteriális aktivitású 76 N-etil-4-kinolon-3-karbonsavhoz jutottunk közel kvantitatív hozammal. A vegyületek első sorban Gram-negatív baktériumok ellen hatékonyak, leg-

^xa továbbiakban TEP rövidítéssel jelöljük

kiválóbb képviselőjük a 76c oxolinsav /134/. A trietil-foszfátos eljárás /135/ szabadalmaztatható módszert jelentett e fontos kemoterapeutikum előállítására.

Amennyiben az alkilezési reakció lejátszódása után lúgos hidrolízis helyett vízzel kezeljük a reakcióelegyet, a 75 N-etil-kinolon-észtereket kapjuk, amelyek forró nátrium-hidroxid oldattal szintén 76 kinolonkarbonsavakká alakíthatók.

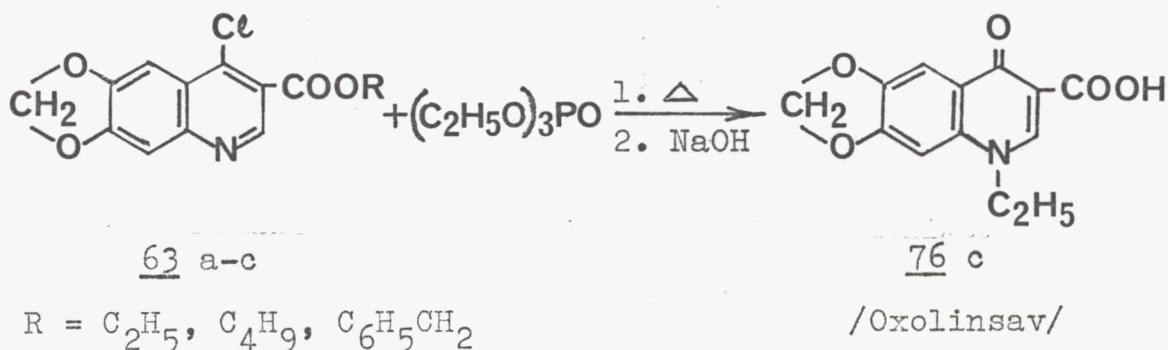
A 4-kinolon-3-karbonitrilek /64/ N-alkilezésére szintén kiválónak bizonyult a TEP. A vizes kezelést követően kitűnő termeléssel kaptuk a 77 N-etil származékokat:



	R ₁	R ₂
a	H	H
b	C ₁₀ H ₂₁ O	C ₂ H ₅ O
c	O-CH ₂ -O	

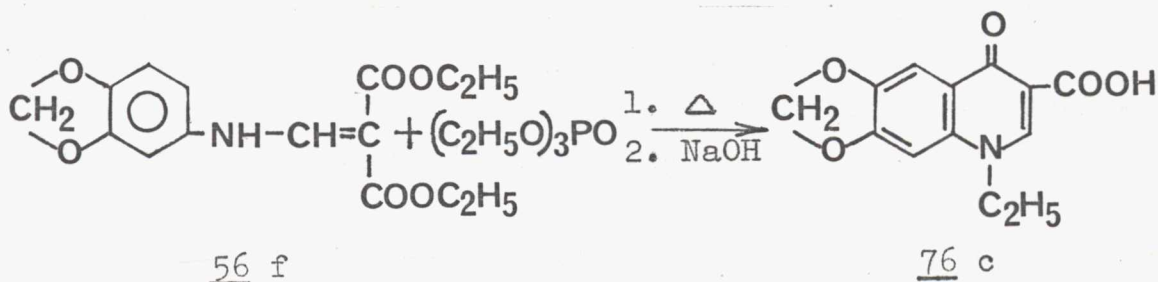
A 77 karbonitrilek 1:1 higitásu sósavban történő elfőzése szintén a 76 savakhoz, ezen belül a 76c oxolinsavhoz vezet. /IR ill. NMR szinképét ld. az 1. sz. melléklet 1.17. ill. 1.18. ábrákon/. Az eljárás szabadalmilag független utat biztosított az utóbbi előállítására /136/.

Gyorsan és jó hozammal játszódik le savmegkötő nélkül is a trietil-foszfátos reakció a 63 4-klór-észtereknél:



Az etilezést követően hig nátrium-hidroxid oldatban forraltuk a reakcióelegyet, azaz izolálás nélkül dolgoztuk tovább, s így 95 % körüli hozammal nyertük az oxolinsavat, amelynek előállítását ezzel egy újabb, függetlenséget biztosító szabadalmunk védi /137/.

Figyelemreméltó volt az alábbi reakció is:



Az 56f kinolingyűrűt zárt trietil-foszfátban és egyuttal az N-alkilezés is megtörtént. A lúgos hidrolízist követően a 76c oxolinsavat izoláltuk. A szintézis szabadalmi oltalmat kapott /138/. A módszer egyedüli hátránya az, hogy

hosszabb időt igényel és így nagyobb mértékű a bomlás is.

A reakcióval kapcsolatban felmerül a kérdés, hogy mennyiben tekinthető a TEP kondenzálószernek /139/. Ennek közelebbi vizsgálata érdekében az 56 vegyületeket különböző, magas forráspontu oldószerekben hasonló reakcióba vittük, azaz a TEP forráspontján, 214°C -on reagáltattuk azonos ideig. Ennek eredményeképpen etil-benzolszulfonátban és etil-tozilátban is az előbbivel azonos anyaghoz jutottunk és szintén gyűrűzárt terméket /61/ eredményezett a nitrobenzolban és difilben / 214°C -on/ végrehajtott reakció. Ez azt jelenti, hogy termikus ciklizáció történik minden esetben, tehát a TEP csak mint magas forráspontu oldószer vesz részt a gyűrűzárában, majd kitűnő alkilező készségét kihasználva jutunk a 76 N-alkil termékhez.

A trietil-foszfáttal végzett N-alkilezési reakciókat trimetil-foszfáttal is végrehajtottuk, amikor hasonló körülmények között azonos eredményre jutottunk a keletkezett N-metil vegyületek tekintetében. Itt jegyzem meg, hogy amióta eljárásunk a Chemical Abstracts révén ismertté vált, japán kutatók /140-143/ sikeresen alkalmazzák a trialkil-foszfátokat különböző nitrogén tartalmu heterociklusos vegyületek alkilezésére.

Az a tény, hogy mind a 61 és 64 4-kinolonok, mind a 63 4-klór-kinolonok az alkilezést követően ugyanahhoz a végtermékhez vezetnek, viszont a kinolonok csak bázis jelenlétében reagálnak összemérhető sebességgel, valamint az a megfigyelés, hogy az N-alkil-származék csak akkor nyerhető jó hozammal, ha az alkilezést hidrolízis követi,

irányította figyelmünket az alkilezés mechanizmusára /114/. /Közleményeinket ld. a 2.6. és 2.7. mellékletként/.

Modellként - a szerkezeti tényezők egyszerűsítése és az oldékonysági viszonyok javítása céljából - a 4-kinolont ill. a 4-klór-kinolint választottuk, alkilezőszerként pedig a jól kezelhető trimetil-foszfátot /TMP/^x használtuk. Ellenőrző kísérletekkel igazoltuk, hogy a szerkezetiileg hasonló karakterű egyszerű trialkil-foszfátok azonos mechanizmus szerint reagálnak.

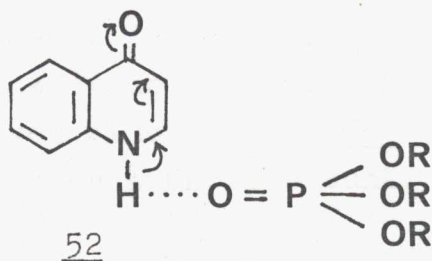
A vizsgálattal elsősorban azt kellett eldönteni, hogy a reakció során keletkező 1-metil-4-kinolon /54/ közvetlen alkileződés eredményeként, vagy közbeni termék képződése révén alakul -e ki. A 4-kinolon /52/ ugyanis ambifunkciós nukleofil: mind az oxigén, mind a nitrogén atomja reagálhat elektrofil centrumokkal. A TMP molekulában viszont a foszfor és a metil-szénatom(ok) egyaránt elektrofil karakterű(ek), s nukleofil támadásra az O-P vagy az O-C kötés nyílhat fel /145, 146/; tapasztalati szabály szerint erős nukleofilekkel O-P, gyenge nukleofilekkel O-C hasadás következik be /147/.

A 4-kinolon reakciócentrumainak nukleofilitása és a reakciótermékek szerkezete alapján a vizsgált reakcióban O-C kötés felszakadás valószínű.

Az előző fejezetben már részletesen ismertettük a 4-kinolon tautoméria viszonyaival kapcsolatos vizsgálatainkat, amelynek során kimutattuk, hogy poláris közegben az

^xtovábbiakban TMP rövidítéssel jelöljük

egyensúly egyértelműen a ketoforma javára tolódik el. Az erősen poláris TMP-ben tehát 52 az 1,4-dihidro-4-oxokinolin szerkezettel jellemezhető. Az oldószer oxigén atomja - mint mozgékony protonok jó akceptora /148/ - hidrogénhidrkötést létesít a kinolon NH-protonjával, ezáltal



megnövelve az elektronsűrűséget a karbonil-oxigénatomon. Ugyanakkor a proton helyzetének fixálásával /149/ az alkilezést az ambidens 52 szabad és megnövekedett nukleofilitásu centrumára orientálja. Mindkét hatás az O-alkilezést segíti elő.

Valóban, a 4-kinolon és TMP reakciójának vékonyrétegkromatográfiás és UV spektrofotometriás követésével megállapítottuk, hogy 90-200 °C tartományban, különböző hőmérsékleteken, a reakció kezdeti szakaszában - a várakozásnak megfelelően - mindig 4-metoxi-kinolin /53/ képződik, amely a reakció folyamán átalakul, végtermékként már nem mutatható ki.

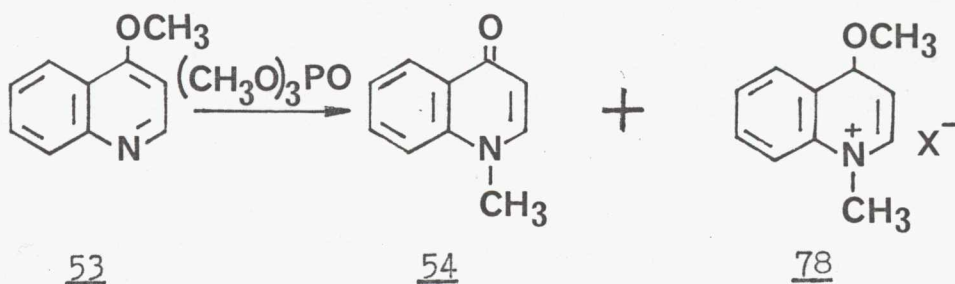
Tekintettel arra, hogy az imidátok ismert termikus vagy katalitikus átrendeződése a stabilisabb amidokká /151/ az 1-metil-4-kinolon /54/ lehetséges képződésmódja, a 4-metoxi-kinolin /53/ izomerizációs készségét külön kísérletekben részletesen megvizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy

a/ termikusan stabilis, inert oldószerekben /dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, hexametil-foszforsav-

-triamid, propilén-karbonát /130 °C-on 4 óra elteltével sem mutatható ki izomerizáció;

b/ oldószerben, ekvivalens mennyiségű TMP jelenlétében az átrendeződés igen lassú;

c/ TMP-ben /mint oldószerben/ viszont már alacsonyabb hőmérsékleten /90 °C-on/ is reagál: 54 mellett egy - feltehetően dimetil-foszfát aniont tartalmazó - kvaternersót /78a/ képez, amelyet fluoroborát /78b/ és perklorát /78c/ formában izoláltunk és azonosítottunk.

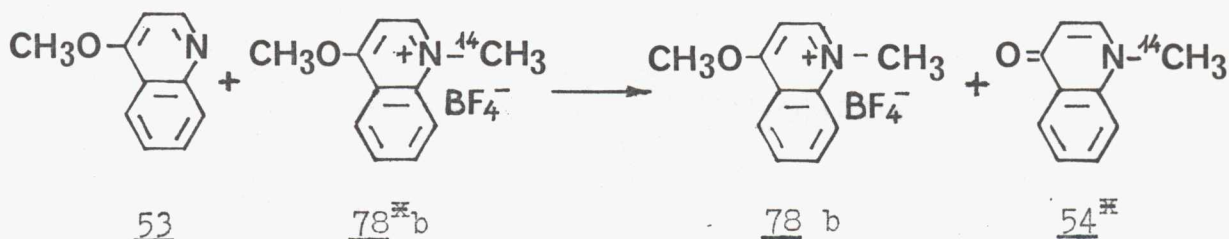


<u>78</u>	X
a	$\text{CH}_3\text{O}/_2\text{PO}_2$ /jelölése DMP /
b	BF_4
c	ClO_4

A 78:54 arány 100 °C-on 25:75 és 190 °C-on 40:60, miközben 53 teljesen átalakul, jelenléte egyik hőmérsékleten sem mutatható ki. A reakció során a vegyületek koncentrációjának időbeni változása UV spektrofotometriásan jól követhető: mialatt 53 mennyisége folyamatosan csökken, 54 és 78 koncentrációja arányosan nő/ld. 1. sz. melléklet 1.19. ábra/. Az 53 fogyási és 54 képződési görbéjének indukciós periódusa autokatalízisre vagy intermedierek képződésére utal.

A keletkező 78 kvaternersó mint 53 és 54 közös alkilezett származéka az imidát-amid átalakulást katalizálhatja /151/. Ezért külön kísérletben, oldószerként propilén-karbonátot /90, 110, 130 °C/ használva reagáltattuk a 4-metoxi-kinolint /53/ egy alkalmas kinolin-kvaternersóval /78b/, s valóban azt tapasztaltuk, hogy 53 kvantitatíve 54-et képez, miközben 78b koncentrációja változatlan marad.

Az izomerizáció folyamatát a fentiekhez hasonló körülmények között, propilén-karbonátban l-¹⁴C-metil-4-metoxi-kinolinium tetrafluoroboráttal /78¹⁴b/ igazoltuk. A reakció végén a jelzés az 54¹⁴ l-metil-csoportjában halmozódott fel:



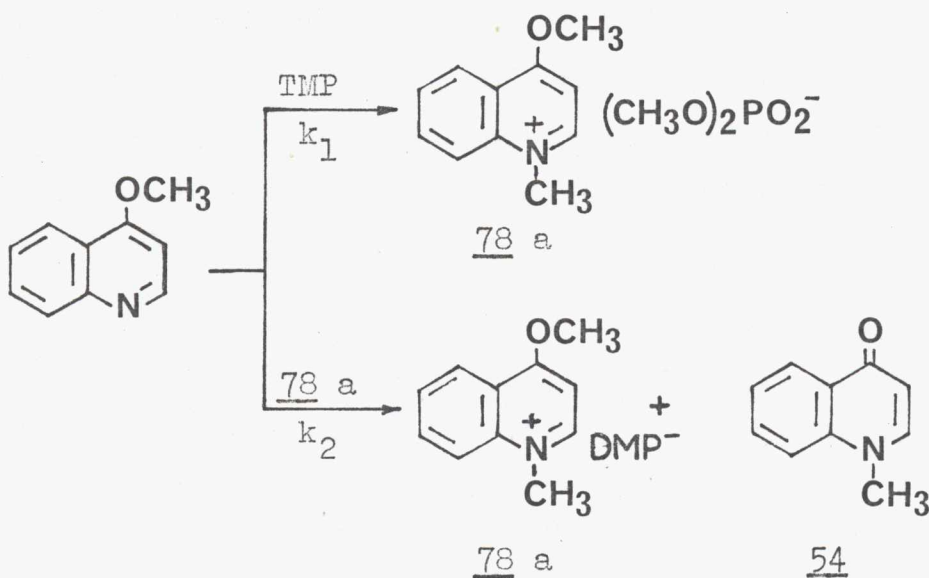
Mivel a 78b kvaternersó a reakcióban visszaképződik, katalitikus mennyisége is képes az izomerizációs egyensúlyt erősen eltolni az amid irányába. A fordított folyamat /N → O metiltranszfer/ sem ebben az esetben, sem a hasonló szerkezetű piridinszármazékoknál nem következett be /151/.

Eredményeink magyarázatot adnak az 1. sz. melléklet 1.19. ábrán bemutatott 53 fogyási és 54 képződési görbéjének indukciós periódusára is: 53 esetében ez autokatalízis, 54 keletkezése során pedig közbenső termék létrejöttének következménye. Az utóbbi nem más, mint a 78 kvaternersó, ami az izomerizáció katalizátora és egyben 54 kialakulása

során intermedier is. Ezt bizonyítja, hogy 78b-t a reakció kezdetén a rendszerbe téve 54 képződése indukciós periódus nélküli görbe szerint történik. A 78 kvaternersó tehát katalizálja a reakciót /alkilátvivő/, 54 prekurzoraként szerepel és termostabilis végtermékként is megjelenik. Az alkilezőszer által katalizált imidát-amid átrendeződéseknél kvaterner vegyület képződését már feltételezték /152/, katalitikus hatását vizsgálták /151/, azonban csak a mi esetünkben sikerült képződését közvetlenül bizonyítani.

Az 53 TMP-ben tehát két úton N-metileződik:

- /i/ TMP-vel /k₁/
 /ii/ 78a kvaternersóval /k₂/



Amennyiben $k_1 > k_2$, a TMP-s alkilezés dominál s a termékarány 78a javára tolódik el. Ha viszont $k_1 < k_2$, az 54 mennyisége növekszik. Az alkilezőszer hatékonyságának változása ily módon a termékarányt befolyásolja.

A TMP-ben 78a képződésének $/k_1/$, valamint 54 keletkezésének $/k_2/$ grafikus uton meghatározott sebességi állandó értékei /153/ azt mutatják, hogy 78 három nagyságrenddel reakcióképesebb alkilezőszer, mint a TMP:

$$\begin{aligned} k_1 &= 4,0 \times 10^{-7} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1} \\ k_2 &= 1,0 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1} \end{aligned} \quad /90^\circ\text{C}/$$

Az, hogy a végtermékben 54 és 78a mégis összemérhető arányban van jelen, az oldószerként is használt TMP nagy koncentrációjának következménye. Ezzel magyarázható az is, hogy más oldószerben végzett reakció során 53 mérhető sebességgel csak jelentős TMP-felesleg esetén alakul át.

Az 53 és 78b között propilén-karbonátban lejátszódó reakció k_2 sebességi állandója - amikor csak egyetlen S_N2 reakcióról van szó - külön meghatározva /153/ a következő:

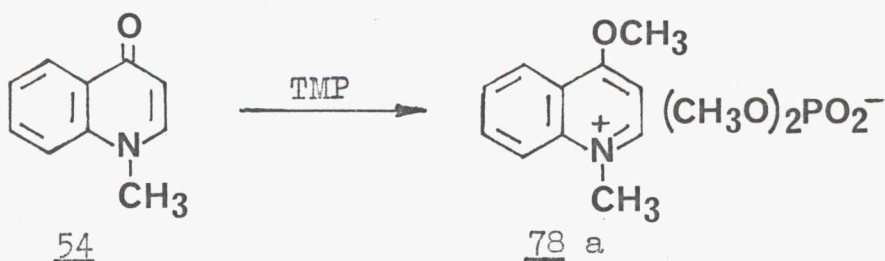
$$k_2 = 9,0 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1} \quad /90^\circ\text{C}/$$

A TMP-ben és a propilén-karbonátban mért k_2 sebességi állandók jó egyezése is a javasolt mechanizmus helyességének további bizonyítéka.

Ugyancsak a fenti reakcióúttal értelmezhető az a megfigyelés is, hogy azonos kísérleti körülmények között
i/ a 4-etoxi-kinolin TMP-vel N-metil -4-kinolont /54/,
ii/ a 4-metoxi-kinolin /53/ trietil-foszfáttal /TEP/ N-metil-/54/ és N-etil-4-kinolon keverékét szolgáltatatta a megfelelő kvaternersó mellett.

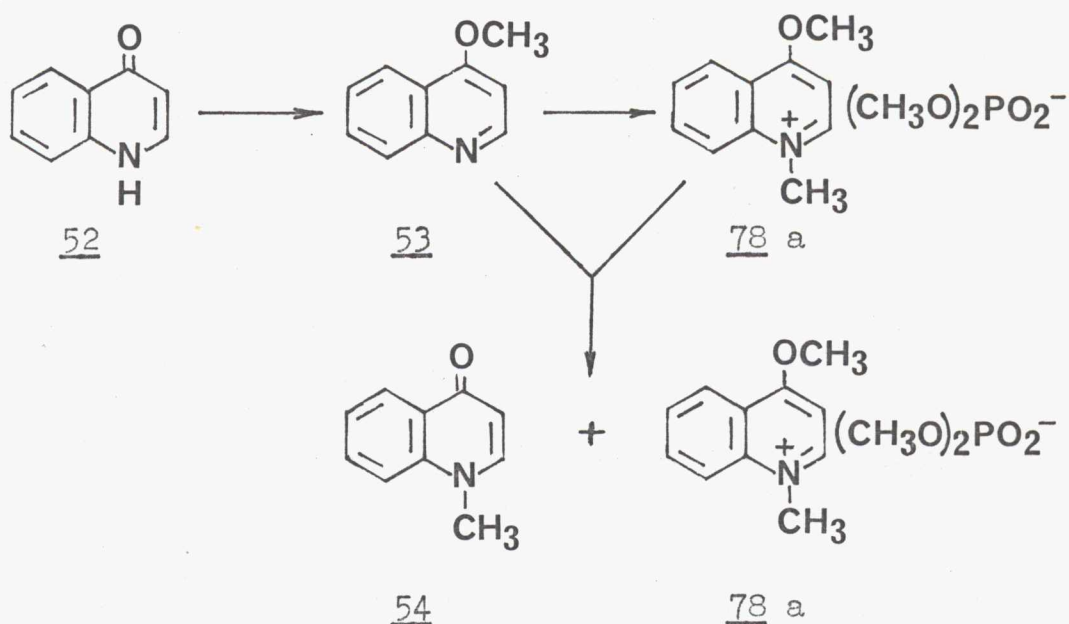
Az eddigiekben a 4-metoxi-kinolin /53/ és TMP egymásra hatásakor lejátszódó folyamatokat vizsgáltuk. Semmi nem szól azon feltételezés ellen, hogy a 4-kinolon és TMP reakciójában intermedierként képződő 53 ugyanugy reagál tovább, amint azt a külön kísérletekben tisztáztuk.

Ezt bizonyítja, hogy a reakció végterméke ebben az esetben is 54 és 78a keveréke, ahol az utóbbit 78b és 78c formában izoláltuk és azonosítottuk. A termékarány hőfokfüggő: magasabb hőmérséklet a 78a vegyület képződésének kedvez, ami egyrészt a k_1 és k_2 különböző hőmérsékletfüggésével, másrészt az 54 anyag TMP-vel magasabb hőmérsékleten / $> 150^\circ\text{C}$ / bekövetkező metileződésével magyarázható.



Ez a tapasztalat egyezik azzal a megállapítással, hogy az 54 vegyülettel analóg 1-metil-4-piridon karbonilcsoportja erősen polarizált az oxigénatomra lokalizált mintegy 0.5e töltéssel /154/, ami elősegíti az O-alkilezést. A reakció, amely egyuttal kísérleti bizonyítéka annak, hogy a 78 kvaternersó az 53 és 54 közös alkilezett származéka - és összhangban van a keto tautomer forma karbonil-oxigén atomjának kedvezményezett alkileződési képességével is - a kinetikai vizsgálatok hőmérsékletén / 90°C / még nem következik be mérhető sebességgel, ezért a méréseket nem zavarja.

A preparatív, UV spektrofotometriás, izotópos és kinetikai vizsgálatok eredményei a következő reakcióutat valószínűsítik:



Az $\text{S}_{\text{N}}2$ reakcióban a Kornblum szabálynak /155/ megfelelően a nitrogén közvetlen alkileződése volna várható, azonban az adott esetben a kinetikailag kedvezményezett, töltéskontrollált O-metilezés előzi meg a termodinamikailag stabilabb N-metil-4-kinolon /54/ kialakulását.

Vizsgálataink szerint a 4-piridon TMP-vel, illetve TEP-vel végzett reakciója során a 4-kinolonnal mindenben megegyezően viselkedett, jelezve, hogy a két heterociklus hasonló módon reagál.

Az alkilezések alapján az is igen valószínűnek látszik, hogy eredményeink kiterjeszthetők az egyszerű alkil-foszfátok vonatkozásában.

A 4-kinolon TMP-ben történő metilezésének terméke a vizes kezelést követően kizárólag az N-metil-4-kinolon /54/. Ez annak következménye, hogy a **78** kvaternersó a hidrolí-

zis körülményei között gyors reakcióban szintén az 54 vegyületté alakul át /156, 157/.

A fejezet elején már utaltunk arra, hogy a 61 és 64 4-kinolon-származékok preparatív méretekben végzett alkilezési reakciója még 60 perc alatt sem teljes savmegkötő hiányában. Amennyiben bázist alkalmazunk, a folyamat jelentősen felgyorsulva rövid idő alatt lejátszódik. Megvizsgáltuk tehát, vajon a reakciósebesség növekedése mellett változik-e a reakcióút is. A jól bevált kálium/I/-karbonát mellett további /bi/karbonátok hatását is ellenőriztük. A használt bázisok mindegyike hasonló mértékben gyorsította a reakciót, ami néhány perc alatt végbement. Tercier bázisok az alkilezés sebességének befolyásolására nem alkalmazhatók, mert az adott körülmények között a trialkil-foszfátokkal kvaterner vegyület képződése közben reagálnak /158/. Miután így heterogén rendszerben kellett dolgoznunk, a sebességi állandó helyett a reakciók felezési idejét határoztuk meg UV spektrofotometriásan. A különböző hőmérsékleteken kapott adatokat - a 4-kinolon és a 4-klórkinolin 90 °C-on mért értékeivel összehasonlítva - a 8. táblázatban tüntettük fel.

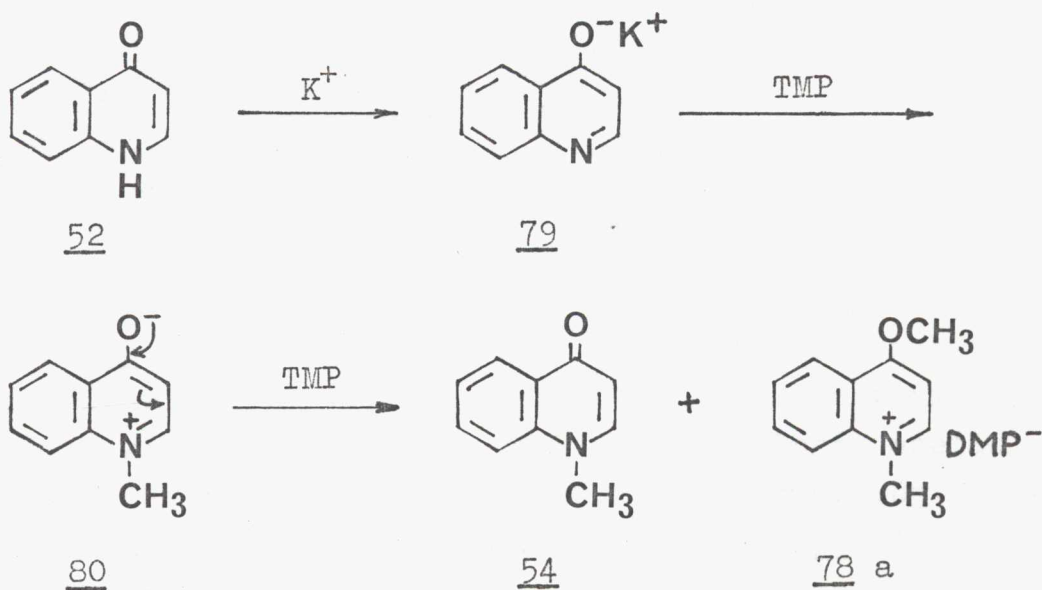
8. táblázat 4-Kinolinok és TMP reakciójának felezési
ideje

T /°C/	$t_{1/2}$ /perc/		
	4-kinolon + K_2CO_3	4-kinolon /52/	4-klór-kinolin /81/
25	300	-	-
50	30	-	-
90	8	1800	600

Eszerint kálium/I/-karbonát jelenlétében a reakció már szobahőfokon is detektálható sebességű, 90 °C-on pedig 225-ször gyorsabb, mint önmagában a 4-kinoloné.

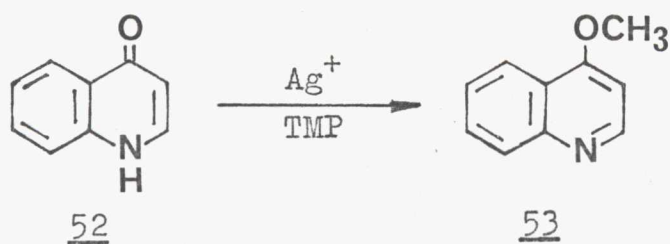
A 4-kinolon /52/ erősen polarizált molekula, a legnagyobb töltéssűrűségű hely az oxigén. A K^+ viszont kemény elektrofil /159/, és mivel az erős bázis - erős sav kölcsönhatás tipikusan töltéskontrollált reakció /160/, ennek eredményeként O-K koordináció valószínűsíthető. Ezt támasztja alá az is, hogy a kálium-karbonát 4-kinolonnal TMP-ben vagy TEP-ben 220 °C-on gyors folyamatban ekvimólos mennyiségű széndioxidot fejleszt, ami a megnövekedett reakciókészségű 79 só keletkezésére utal.

A kálium-terc-butoxiddal készült izolált vegyület UV spektrumanalizise is e struktúra létezését bizonyítja, a szinkép kifejezetten aromás jellegre utal. A 79 vegyület ugyanolyan sebességgel reagál TMP-vel, mint a 4-kinolon /152/ kálium/I/-karbonát jelenlétében.



A 79 szerkezetnek megfelelő koordináció eredményeként "fenoxid" jellegűvé vált oxigén - erős elektronküldő szubsztituens lévén - megnöveli az N atom nukleofililitását, elősegítve ezzel az N-alkileződést. A kialakuló 80 betain elektron-átrendeződéssel alakul az N-metil-4-kinolonná /54/. A reakció végtermékeként 54 mellett 78 kvaternersó is megjelenik, bár jelentősen kisebb mennyiségben, mint a bázis nélküli reakcióban. Magas hőmérsékleten aránya növelhető, de még ekkor is kevesebb, mint a megfelelő kálium/I/-karbonát nélküli folyamatban. Képződése valószínűleg az N-metil-4-kinolon /54/ TMP-vel magas hőmérsékleten / $> 150^{\circ}\text{C}$ / bekövetkező kvaternereződésével hozható összefüggésbe, bár nem zárható ki mellékreakcióban a bázis nélküli folyamat megjelenése sem.

Amennyiben egy "lágy" elektrofil /pl. Ag^+ / reagál az ambifunkciós 4-kinolonnal, akkor ez az oxigén atomot töltéskontrollált reakció számára teszi hozzáférhetővé /161/, azaz O-alkilezés várható.

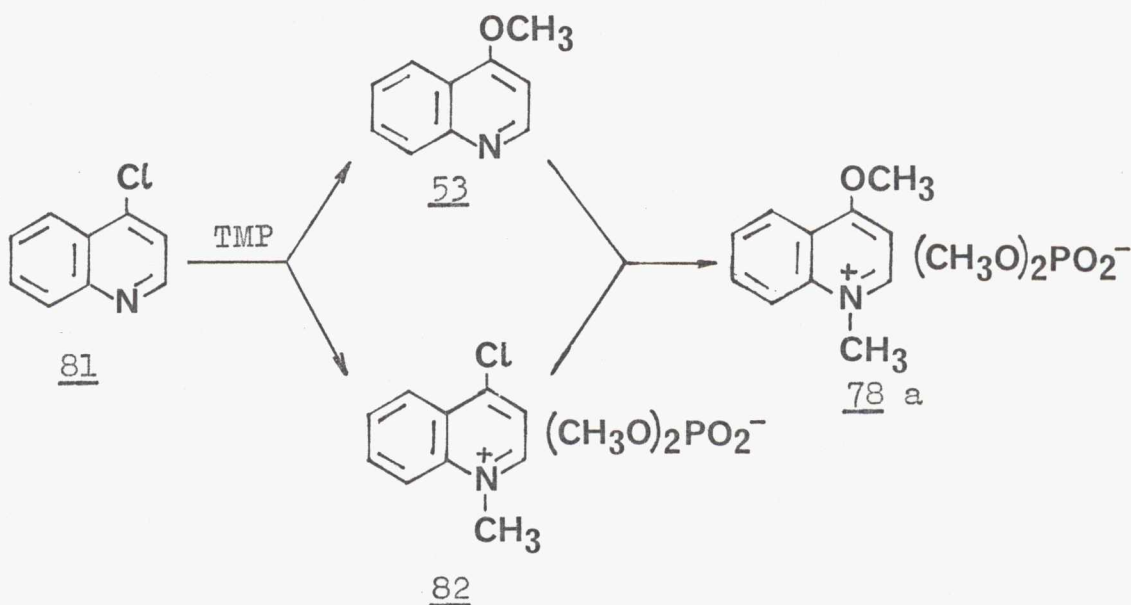


Valóban, 52 és TMP ezüst-karbonát jelenlétében végzett reakciójában - a várákozásnak megfelelően - 4-metoxi-kinolint /53/ detektáltunk. /Kálium/I/-karbonát esetén 53 egyáltalán nem volt kimutatható./ A folyamat végterméke ebben az esetben is az N-metil-4-kinolon /54/ és a megfelelő 78 kvaternersó keveréke, miután a 4-metoxi-kinolin /53/ ugyanolyan módon reagál tovább, ahogy azt a bázis

nélküli alkilezésnél tapasztaltuk.

A 4-klór-kinolin /81/ TMP-vel - hasonlóan a 4-kinolon azonos körülmények között végzett reakciójához - N-metil-4-kinolont /54/ és 78 kvaternersót ad. Az utóbbi azonban ezuttal 2 különböző úton keletkezhet: vagy a közvetlen alkileződéssel kialakuló 82 4-klór-kinolinium-sóból, vagy az elsődlegesen képződő 4-metoxi-kinolin /53/ kvaternereződése révén.

A 4-klór-kinolin /81/ szerkezetileg alapvetően különbözik a 4-kinolontól /52/, ugyanis az utóbbitól eltérően kizárólag /hetero/ aromás formában létezhet, és így nitrogénatomja közvetlenül alkilezhető /156/ kvaternersóvá.



Bár a reakciókörülmények között elképzelhető az 53 kialakulása és ebből a 78a képződése, valószínűsége mégis csekélynek tűnik, ha figyelembe vesszük, hogy a kvaterner piridiniumsók reaktivitása 10^6 -szor haladja meg a piridin bázisokét /157/ nukleofil szubsztitúciós reakciókban.

A 82 közbenső termék azonosítását nem tudtuk megoldani /spektroszkópiái és VRK tulajdonságai azonosak 78 kvaternersóval/, azonban 4-klór-kinolinból /81/ és metil-jodidból külön kísérletben elkészítettük a megfelelő N-metil-4-klórkinolinium jodidot, amit TMP-vel reagáltatva - a várákozásnak megfelelően - valóban 78 4-metoxi-kvaternersó képződött, evvel is alátámasztva a 82 vegyületen keresztül lejátszódó folyamatot.

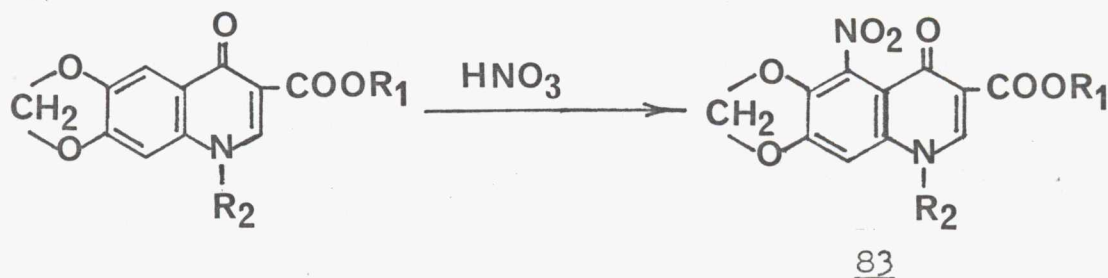
2.5. További 4-kinolon-3-karbonsavak előállítása, a diazotálási reakció vizsgálata

A gyógyszerkémiai kutatások során kiterjedt munkát végeztek és folytatnak ma is világszerte, hogy a kitűnő bakteriosztatikummal, az oxolinsavnál, még hatékonyabb új vegyületet hozzanak létre. Bár napjainkig több olyan igéretes molekula készült, amely megindulhatott a gyógyszerre válás útján, az oxolinsav aktivitását jelentősen túlszárnyaló készítmény mindezideig nem született /2, 162, 163/.

Az azonban világosan kitűnik a nagyszámú vizsgálati eredményből, hogy a hatás hordozója az 1-alkil-1,4-dihidro-4-oxo-3-piridinkarbonsav rész, amely akkor válik biológiailag aktívvá, ha aromás vagy heteroaromás gyűrű kapcsolódik hozzá. Ennek megfelelően az utóbbiakat változtatják, ill. kombinálják különböző helyettesítőkkal, /44, 164-167/. E munka eredménye a fent említett és a bevezetőben név szerint is felsorolt néhány készítmény, amelyek azonban már nem az oxolinsav-alapstruktúrát hordozzák. A metilén-dioxi-4-kinolon szerkezetet megtartó, arra épülő új anyagok közül említésre méltó az 5,6- ill. 7,8-metilén-dioxi-származék /192/, valamint a nitrogénhez kapcsolódó szubsztituensek - metoxi /168/, difluor-metil /169/, monofluor-etil /170/, trifluor-etil /171/, vinil /172, 173/, beta-amino-etil /174/ stb. - változtatásával készült vegyületek, amelyek közül talán az N-metoxi-származékot a Sumitomo japán cég forgalomba hozza. Egy másik próbálkozás a piridinon helyett a 4-piridintion szerkezet kialakítása /175/. E vegyületek csökkent bakteriosztatikus aktivitása további igazolása annak a fenti megállapításnak, hogy a hatás létrejöttéhez valóban a megfelelően helyettesített piridonkarbonsavra van szükség.

Magának az oxolinsavnak /76c/ további reakcióba vitelével olyan érdekes, új anyagok kialakítására nyilhat mód, mint amilyenek a várhatóan antibakteriális tulajdonságú hidroxikinolon-származékok. A vegyület azonban rendkívül stabilis / $op > 305^{\circ}C$ /, igen kevésbé reaktív és nagyon rosszul

oldódik, ami megnehezíti a lehetséges elektrofil szubsztituciót is. Halogénezési és szulfonálási próbálkozásaink eredménytelenek voltak, sikerre vezetett viszont a nitrálás. A reakciókörülmények alkalmas megválasztásával /kálium-nitrát, konc. kénsav/ jó hozammal mononitro termékhez jutottunk.



	R ₁	R ₂
a	H	H
b	H	C ₂ H ₅
c	C ₂ H ₅	H
d	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅

Nem ismeretes pontos szabály, amely a belépő helyettesítő kapcsolódási helyét egyértelműen meghatározná. Olyan 4-kinolonoknál, ahol 6-metil ill. -metoxi szubsztituens található, a nitrálás az 5-helyen következik be. A 4-klórkinolinok hasonlóan reagálnak. Amennyiben 7-klór helyettesítő van, akkor a nitronium kation a 8-pozícióban támad. 6-Metoxi-7-halogén vagy -haloalkil diszubsztituált származékból várhatóan 5-nitro vegyület keletkezik a metoxicsoport erősebb irányító hatása következtében /176/.

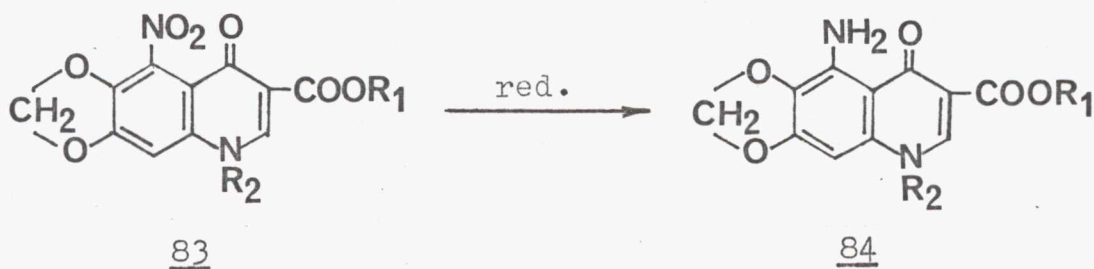
Miután esetünkben szimmetrikus 6,7-metilén-dioxi helyettesítő szerepel, fontos volt a képződő vegyületek pontos szerkezetmeghatározása. Csak hig lágban tudtuk 83b NMR szinképét elkészíteni /C₅H hiányzik, a C₈H jel δ:8,10-nél található/ aminek alapján - a várakozásnak megfelelően - az 5-nitro-származék keletkezése valószínűsíthető. /Itt jegyezzük meg, hogy az ebből leszármaztatott, kloro-

formban jól oldódó 85b NMR spektruma, majd később 84b röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálata igazolta vissza-menőleg is kétségtelenül az elektrofil szubsztitúció helyét./

Szerkezet-hatás összefüggések vizsgálatához nemcsak az u.n. nitro-oxolinsavat /83b/ készítettük el, hanem a nitrogénen nem helyettesített származékokat / $R_2=H$ / és észtereket / $R_1=etil$ / is szintetizáltunk. Az utóbbiakból hidrolizissal szintén előállíthatók a megfelelő savak /83a,b/.

Aránylag nagyon kevés 5-helyettesített 4-kinolon-3-karbonsav ismeretes. Előállításuk a megfelelő meta-szubsztituált anilino-metilén-malonát ciklizációjával történik, amikor 5- és 7-regioizomerek keveréke képződik. Az 5-nitro-4-kinolon-3-karbonsav ill. N-etil származéka mindössze 1 % ill. 3 %-ban keletkezik /177/.

A 83 5-nitro vegyületek redukciója - az oldékonysági nehézségek leküzdése után - a megfelelő 5-amino származékokhoz /84/ vezetett /178/.



	R_1	R_2
a	H	H
b	H	C_2H_5
c	C_2H_5	H
d	C_2H_5	C_2H_5

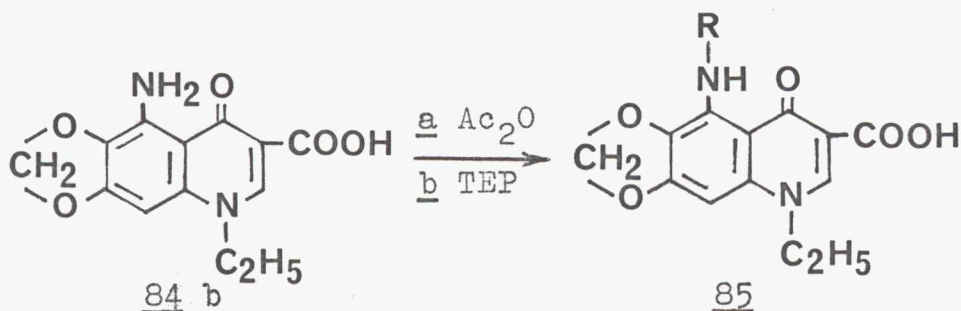
A katalitikus hidrogénezés ecetsav-sósav elegyben jó hozammal megy végbe, míg a szintén kipróbált Béchamp redukcióval, vagy Zn/HCl rendszerben kisebb termeléssel kaptuk 84 anyagokat. A 84b "amino-oxolinsav" /IR színképét ld. az 1. sz. mellékletben lévő 1. 20. ábra/ kiemelkedő antibakteriális hatást mutatott /179/. A biológiai aktivitásra vonatkozó részletes adatok és a vegyületcsoporton belüli szerkezet-hatás összefüggésekkel kapcsolatos megfontolások a 2. sz. mellékletben levő 2.8. közleményünk 64-65, ill. 62. oldalán találhatók /180/.

Amint az a nagy nemzetközi érdeklődést kiváltó vegyületekkel kapcsolatban máskor is előfordul, 84b-t velünk közel egyidőben a Sumitomo japán cég kutatói is előállították /181, 182/. Eljárásuk szintén a nitroszármazék redukcióján alapul, azonban a hidrogénezést lúgos közegben végzik és így mindössze 50-60 %-os hozamot érnek el /valószínűleg oldékonysági problémák miatt/, míg a mi módszerünk 86 % termelést jelent.

Lévén az oxolinsávszármazékok hatástanilag legkiemelkedőbb képviselője, 84b szerkezetét röntgendiffrakcióval is meghatároztuk /183/ /ld. a 2. 9. mellékletet/. Ennek révén a vegyület planáris szerkezetéről kapott felvilágosítás mellett egyértelműen tisztázódott az elektrofil támadás helye is 83 képződése során.

Az amin-helyettesítő a kiváló biológiai aktivitás biztosítása mellett azért is szerencsésnek bizonyult, mert további reakciólehetőségeket hordoz. A 84b "amino-oxolinsav" acilezése ill. alkilezése 85 új anyagokhoz vezetett, amelyek azonban ismét csökkent antibakteriális hatást mutatnak, ha nem is olyan alacsonyat, mint 83 nitrovegyületek.

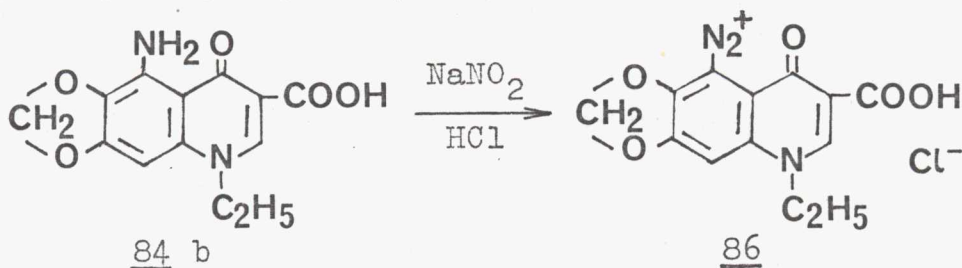
A trietil-foszfáttal etilezett 85b aránylag jó oldékonyságával tünt ki a sorozatból, ami lehetővé tette NMR felvétel elkészítését /ld. 1. sz. melléklet 1.21. ábra/.



<u>85</u>	R
a	CH ₃ CO
b	C ₂ H ₅

Rendkívül érdekes és váratlan reakciók sorát hozta a 84b "amino-oxolinsav" diazotálása. Mint gyengén bázikus amin, 84b csak magasabb hőmérsékleten és erősen savas közegben reagált. Itt jegyezzük meg, hogy a képződött diazóniumsók ill. diazo-vegyületek izolálható, stabilis anyagoknak bizonyultak, amelyeket esetenként magas forráspontú oldószerekből /mint pl. DMF/ át is lehetett kristályosítani.

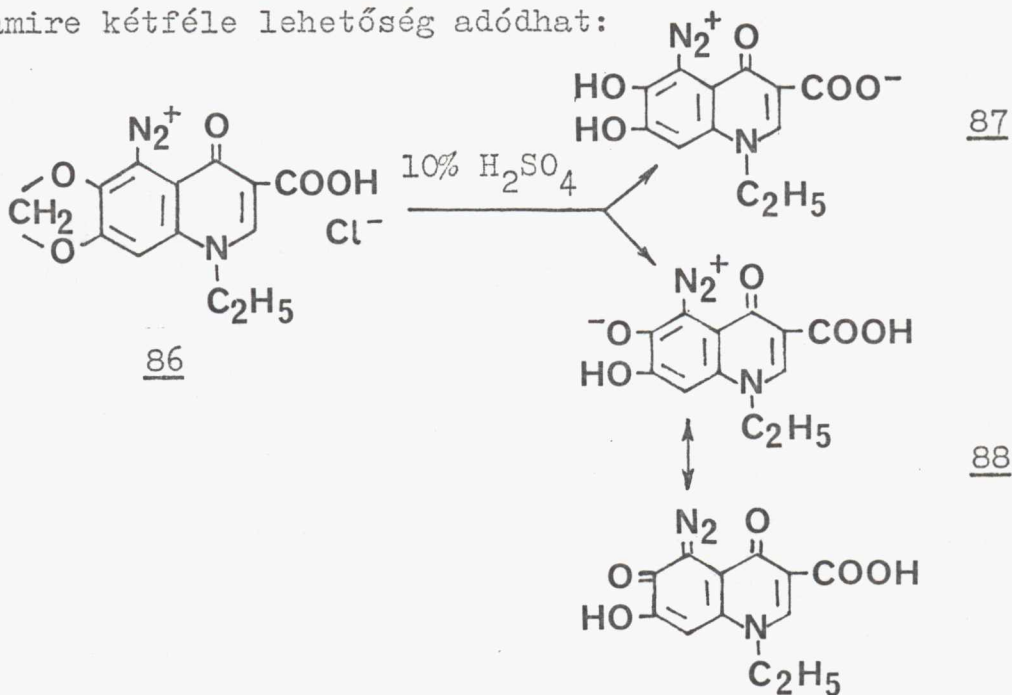
Amennyiben a reakciót konc. sósavban 40 °C-on nátrium-nitrittel végeztük, a várt 86 diazónium kloridhoz jutottunk, amelynek IR szinképében 2120 cm⁻¹-nél éles, erős sáv jellemzi a diazóniumcsoportot. /A szinképet ld. 1. sz. melléklet 1. 22. ábra/.



Azokapcsolási kísérleteink fenollal, anilinnel, naftil-aminnal ennek ellenére eredménytelenek voltak. Erősebb nukleofil ágenssel, floroglucinnal azonban az élénk szín-

reakció és az UV spektrumban 535 nm-nél jelentkező elnyelés a reakció lejátszódására utalt.

Kézenfekvő lehetőségnek látszott a diazóniumcsoport hidrolizálásával az 5-hidroxi-oxolinsav előállítására. Ennek érdekében 86 diazónium kloridot 10 %-os kénsavban 90 °C-on melegítettük 10 órán át, de még akkor sem volt nitrogén fejlődés. Az izolált termék IR szinképében megmaradt a diazo-sáv 2160 cm⁻¹-nél, hiányoztak viszont a metiléndioxi-helyettesítőre jellemző 1040 és 930 cm⁻¹ körüli abszorpciók /184/. Ezt az NMR felvétel is megerősítette. /Az IR szinképet ld. az 1. sz. melléklet 1. 23. ábra/. Miután anion nem volt kimutatható, a vegyület minden valószínűség szerint belső só formájában stabilizálódott, amire kétféle lehetőség adódhat:

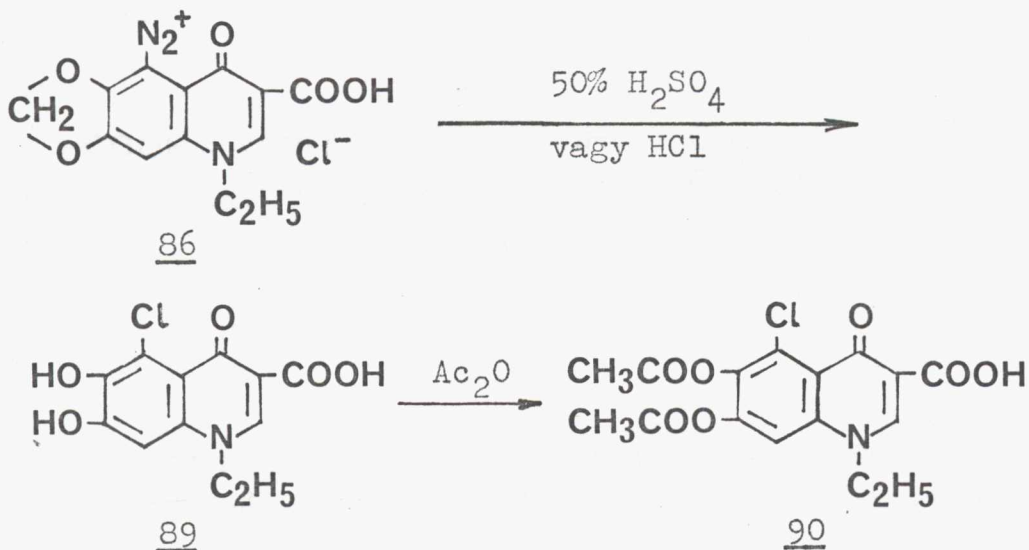


A 87 szerkezet kizárható, miután az IR spektrumban továbbra is megtalálható 1720 cm⁻¹-nél a karbonsavra jellemző sáv. Ez megfelel a várakozásnak, mert a közeli orto-helyzetű hidroxil-csoporttal létrejövő diazofenol /88/

struktúra kialakulása a valószínűbb. A legújabb irodalom diazo-oxidnak nevezi ezen vegyületeket, amelyek benzenoid ill. kinoidális határszerkezettel jellemezhető rezonancia hibridek /185/.

A 88-at oldékonysági tulajdonságai javítása érdekében acilezve^x monoacetilszármazékhoz jutottunk, ami szintén alátámasztja 88 diazo-oxid szerkezetét.

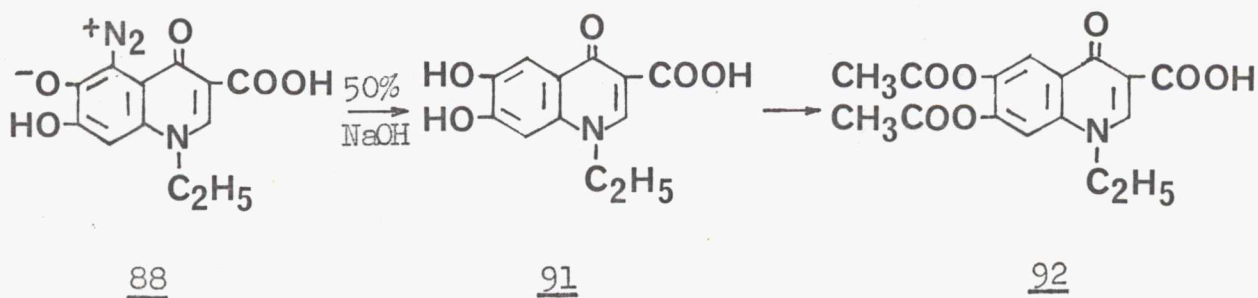
A 86 diazónium-kloridot erélyesebb körülmények között /50 % kénsav vagy konc. sósav/ hidrolizálva ismét olyan anyaghoz jutottunk, amiben lehasadt a metilén-dioxi csoport, de amely ezuttal egy klóratomot is tartalmazott. A 90 diacetilezett vegyület szerkezetvizsgálata 89 keletkezését bizonyította, tehát a metilén-dioxi helyettesítő szolvólizisét a jelenlevő klorid anion támadása követi, amelynek eredményeként az elfőzéses reakció körülményei között aránylag ritka u.n. halo-dediazonálás /"halo-dediazoniatió"/ /186/ történik.



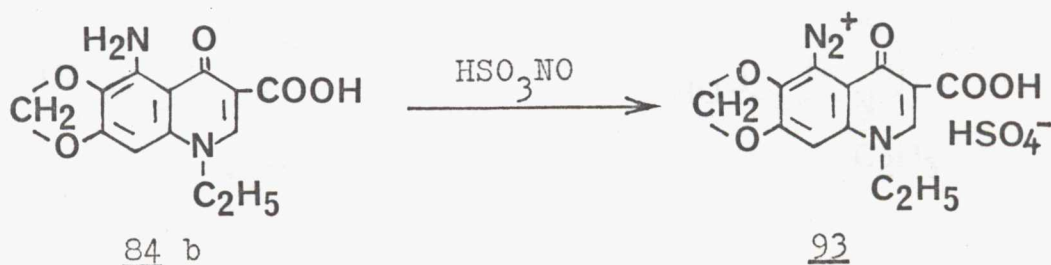
^xAcilezéssel az egyébként rendkívül rosszul oldódó anyagok oldékonyságát kívántuk fokozni, ezért a képződött vegyületeket rendszerint acetilezett formájukban azonosítottuk.

Ebben az esetben ugyan sikerült a diazóniumcsoportot reakcióba vinni, azonban a várt hidrolízis helyett az adott körülmények között csak mellékreakcióként ismert folyamat következik be, azaz a kialakuló aril kation a diazóniumsóból származó nukleofil anionnal reagál /187/. Ez a szokatlan jelenség talán egy olyan szoros ionpár jellegű kölcsönhatással magyarázható, amely megakadályozza a halogén atom eltávolodását. Alátámasztani látszik ezt a hipotézist az, hogy 88 diazo-oxidból sósavban nem sikerült a 89 5-klór származékot előállítani.

A 88 diazo-oxid rendkívül stabil vegyületnek bizonyult. A diazóniumcsoportra jellemző kémiai reakciókban nem reagált, ami részben rossz oldékonyságának is betudható. Erős lúgban /50 % NaOH/ elfőzve, valószínűleg gyökös folyamat eredményeként, hidro-dediazonálódás játszódott le, azaz 91 keletkezett, amelyet 92 acetilezett formában azonosítottunk:

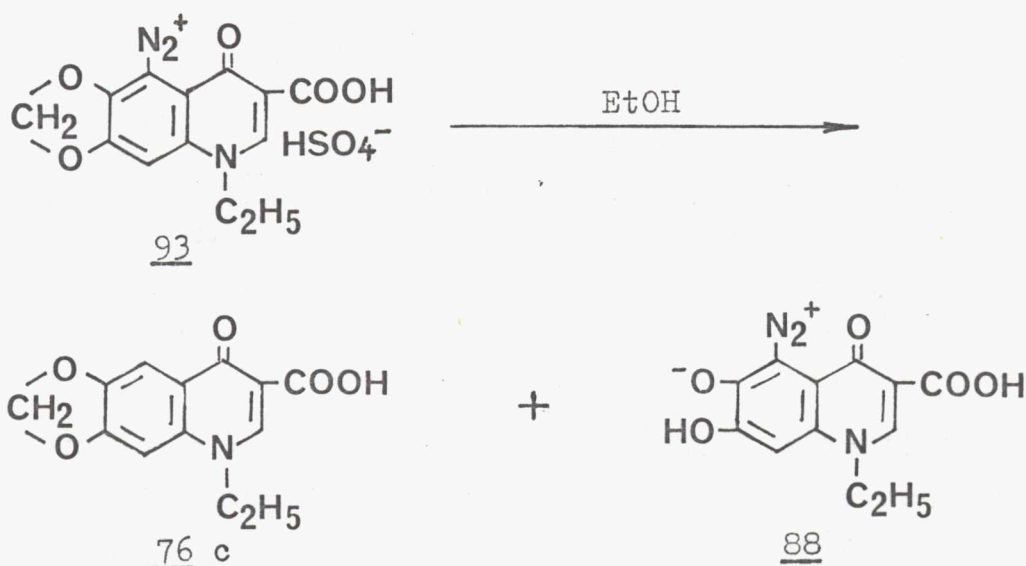


A diazóniumsók viselkedésének behatóbb tanulmányozása érdekében megkíséreltük a diazónium szulfát előállítását.



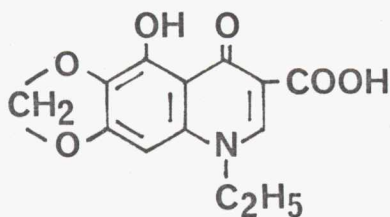
Ez nitrozilkénsavval végzett diazotálással sikerült $\nu_{\text{N=N}}$: 2230 cm^{-1} /, a képződő 93 alfa-naftil-aminnal és floroglucinnal élénk színváltozással reagált. Az azo-kapcsolásra jellemző UV elnyelés 580 ill. 560 nm -nél található.

A jó hozamu szintézis lehetővé tette a 93 diazónium-szulfát szolvólízisének közelebbi vizsgálatát. Vizben a 93 már szobahőfokon 88 diazo-oxiddá alakult. /A 86 diazónium klorid ezzel szemben vízzel egyáltalán nem reagált./ Miután a reaktívnak ismert diazóniumcsoport esetünkben meglehetősen inaktívnek bizonyult, viszont az egyébként rendkívül stabilis metilén-dioxi csoport feltűnően könnyen hidrolizált, a folyamat tanulmányozására olyan oldószert választottunk, amelynek a diazónium-sókkal való kölcsönhatása aránylag jól ismert. Ilyenek többek között /193/ az alkoholok, amelyekben gyökös reakció eredményeként hidro-dediazonálás figyelhető meg az $\text{S}_{\text{N}}1$ folyamatban kialakuló éter típusú vegyület mellett /195/. A forró etanolban végzett szolvólízis eredményeként 76c oxolinsavat /hidro-dediazonálás/ és 88 diazo-oxidot /metilén-dioxi gyűrű felnyílás/ kaptunk:

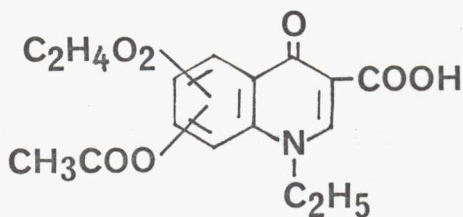


A reakcióelegy desztillátumát GCMS vizsgálatnak vetettük alá, amelynek során acetil- ill. formil-acetált azonosítottunk. Az előbbi a hidro-dediazonálási folyamatban kialakuló acetaldehidből, míg az utóbbi a gyűrűfelnyílásból származó formaldehidből keletkezik az etanolos közegben. További bizonyítéka volt a metilén-dioxi csoport formaldehid formában történő leszakadásának a dioxánban, mint oldószerben - amelynek diazóniumsókkal való kölcsönhatása szintén ismert /188/ - kimutatott paraformaldehid.

A víz és a szerves oldószerek után 50 %-os kénsavban is vizsgáltuk a szolvólizist, amely váratlan eredményre vezetett. Míg a 86 diazónium klorid híg savban a 88 diazoxidot, töményebb savban pedig a 89 5-klór származékot eredményezte, addig a diazónium szulfát /93/ savas hidrolizise a 94 5,6,7-trihidroxi származék mellett egy olyan új vegyületet adott, amelynek NMR spektrumában a metilén-dioxi csoportra jellemző tartományban, δ : 5,6 és 5,3 ppm-nél két szingulett jelent meg, amelyek mindegyike két-két proton intenzitású volt. Az acilezett termék /NMR színképét ld. 1. sz. melléklet 1. 24. ábra/ tömegspektrometriás vizsgálata megerősítette egy $C_2H_4O_2$ összetételű szubsztituens jelenlétét, azaz a 95 vegyület keletkezését.



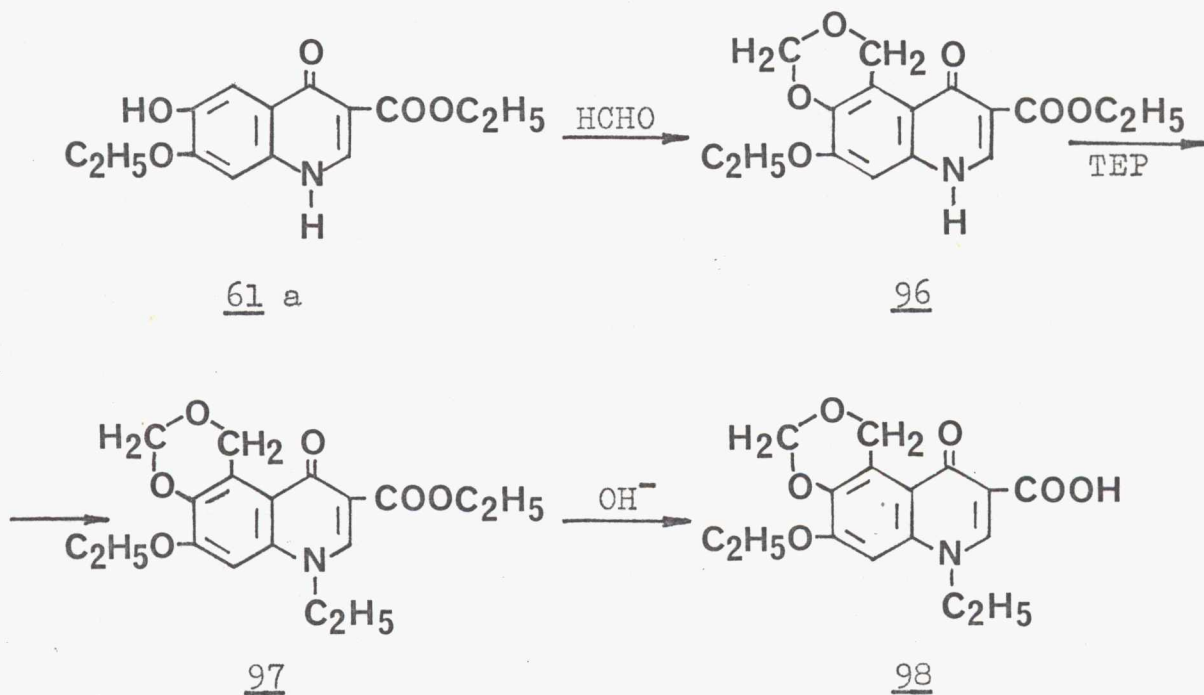
94



95

Kialakulása a metilén-dioxi helyettesítő szolvólizise során képződő molekula és a felszabaduló formaldehid reakciójával magyarázható /189/, figyelembevéve, hogy

fenolos hidroxilcsoportok savas közegben m-dioxino-gyűrű kialakulása közben reagálnak formaldehiddel /194/. A szubsztituensek kapcsolódási helyét ^{13}C NMR spektroszkópiával határoztuk meg. Feltételezve, hogy a gyűrűfelnyílást követő reakció az 5,6-szénatomoknál történt, modellvegyületként a 61a 6-hidroxi-kinolin-észtert formaldehiddel reagáltattuk, amikor is a 96 m-dioxino-származékhoz jutottunk, amelynek trietil-foszfátos alkilezése /97/ és hidrolizise 98-at eredményezte:



Miután az oxolinsav-típusú vegyületek ^{13}C NMR adatai nem ismeretesek, elvégeztük az összes szénatom asszignálását /néhány jellegzetes példát a 9. táblázatban mutatok be /ld. 81/a old./ és meghatároztuk a számításba jövő J csatolási állandókat.

Összevetve 98 és a kérdéses 95 megfelelő eltolódási értékeit és az aromás gyűrű szénatomjainak /a 10. táblázatban feltüntetett/ csatolási állandóit megállapítható,

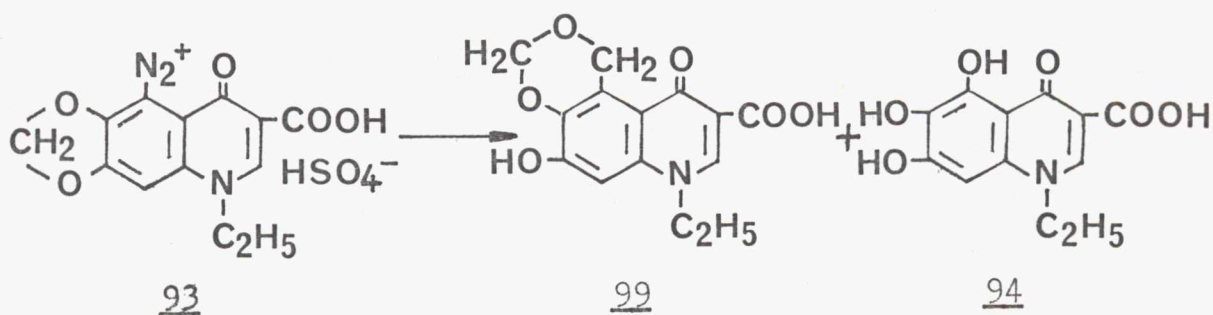
9. táblázat N-etil-4-piridon szerkezetű vegyületek ^{13}C NMR adatai DMSO- d_6 oldószerben

Vegyületek	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a}	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C _{8a}	NCH ₂ CH ₃ CH ₂ CH ₃	CO ₂ H	OCH ₂ O	ArCH ₂ OCH ₂ OAr ArCH ₂ O CH ₂ OAr	
	143,8	108,8	176,1	126,6	125,7	122,9	131,9	116,3	139,2	46,2 14,2	-	-	-	
	142,4	108,3	174,9	122,3	102,2	144,7	151,5	95,8	136,4	47,4 14,3	-	102,0	-	
	146,8	107,6	176,1	121,5	103,2	147,2	153,8	97,1	137,1	49,4 14,4	166,4	102,0	-	
	146,8	109,2	179,9	106,7	129,8	133,7	151,8	85,3	138,4	49,7 13,9	165,9	102,1	-	
	146,9	107,9	178,1	117,2	121,6		152,4	98,4	136,2	49,3 14,2		-	66,7 90,0	ArOCH ₂ CH ₂ CH ₃ CH ₂ CH ₃ 64,8 14,2
	147,7	108,3	178,8	123,3	121,3	143,4	143,2	111,0	134,6	49,5 14,2	167,9	-	66,8 90,4	ArOCOCH ₃ CO 166,0 20,2

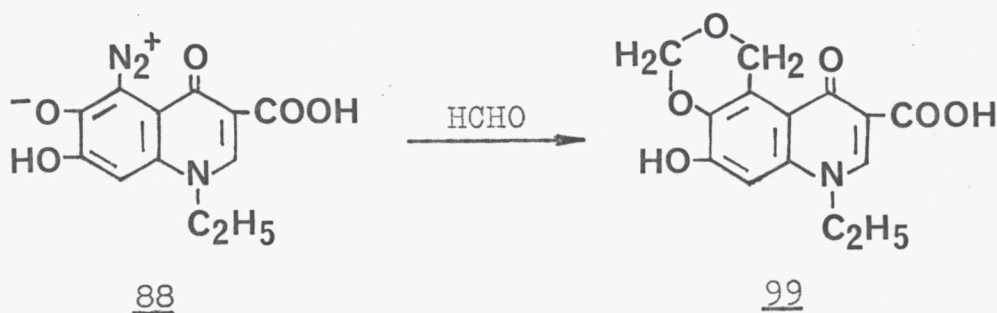
10. táblázat A m-dioxino-helyettesítőt tartalmazó 95 és 98 vegyületek csatolási állandói

J /Hz/	<u>95</u>	<u>98</u>
$^2J_{C5, CH_2}$	4,0	4,0
$^3J_{C6, H8}$	5,5	6,0
$^3J_{C6, CH_2}$	4,0	3,0
$^3J_{C4a, H8}$	6,0	6,0
$^3J_{C4a, CH_2}$	1,0	1,0

hogy a lehetséges helyzeti izomerek közül 95 a m-dioxino gyűrűt az 5,6-helyzetben, 98 anyaggal analóg módon tartalmazza. Tehát a 93 diazónium szulfát kénsavas szolvólizise során az alábbi vegyületek /99 és 94/ keletkeztek, amelyeket acilezett formájukban azonosítottunk:



A 99 szerkezetének helyességét és egyben kialakulásának módját támasztotta alá a 88 diazo-oxid és formaldehid kondenzációja, amely a 99 m-dioxino-kinolonkarbonsavat eredményezte:



Az oxolinsavból leszármaztatható kitűnő hatású amino-oxolinsav /84b/ diazotálása váratlan és érdekes új reakciók sorát nyitotta meg, melyek jellegzetes példáit mutattam be e fejezet keretében. Eddig elért eredményeinket közleményekben /190, 191/ foglaltuk össze.

3. KISÉRLETI RÉSZ

Az olvadáspontokat kénsavban kapilláris technikával, ill. Boetius mikroszkópos készülékkel mértük.

Az ultraibolya szinképeket Specord, Unicam SP-800 és Unicam SP6-500, az infravörös felvételeket Zeiss UR-20, Perkin-Elmer 225, Specord és Unicam SP-1000 spektroszkópon vettük fel. A tömegspektrumok MS 902/70 eV, míg a GCMS mérések VG-MM-12/F-hez kapcsolt Pye-104 GC készüléken készültek. Az NMR felvételekhez Perkin-Elmer R 12, JEOL C 60-HL, Varian XL-100-15 és EM-360 spektroszkópokat használtunk. Belső ill. külső standardként tetrametil-szilánt alkalmaztunk, s a kémiai eltolódásokat δ érték-skálában adtam meg. A feltüntetett adatok ^1H -NMR spektrumokra vonatkoznak. A pH adatokat Pye 290 pH mérővel mértük, a pK_a értékeket UV spektroszkópiai módszerrel /199/ határoztuk meg.

A vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatokat 0,25 mm rétegvastagságú Silicagel G ill. 60 F-254 /Merck/ adszorbensen végeztük. A foltokat UV fényben, ill. jóddal és/vagy Dragendorff reagenssel hívtuk elő.

A kísérletek számozása követi az előző, 2. fejezet szerinti beosztást azzal az eltéréssel, hogy az ottani 2. számjegy helyett most a 3. sorszám áll.

3.1. Akrilsav származékok előállítása.

3.1.1. 2-Etoxi-karbonil-3-anilino-akrilátok /56a-i/

Általános módszer

Az 55 anilineket /0,1 mol/ szerves oldószerben alkil-2-etoxi-karbonil-3-etoxi-akriláttal /0,1-0,12 mol/ forral-

juk 0,5-3 órán át. A hűtésre kristályosodó 56 vegyületet szűrjük, benzinnel mossuk. Ez alól csak 56b,d kivétel, amelyeket izolálás nélkül dolgoztunk tovább.

Az előállítás részletes leírása és a képződött anyagok jellemző spektroszkópiái adatai a 2.1. mellékletben, a 97-98. oldalon olvashatók.

3.1.2. 2-Ciano-3-amilino-akrilátok /57a-d és 60/

Általános eljárás

Az 55 anilineket ill. az N-metil-anilint /0,1 mol/ forró alkoholban ill. benzinben reagáltatjuk EMCE-vel /0,11 mol/ 0,5-3 órán keresztül. A hűtésre leváló /57/ vagy petroléterrel kicsapott /60/ terméket szűrjük.

Az előállítás részletes leírása és a képződött anyagok jellemző spektroszkópiái adatai a 2.1. mellékletben a 98-99. oldalon találhatóak.

3.1.3. 2-Etoxi-karbonil-metil-3-anilino-akrilátok /59a-e/

Általános módszer 59a-c előállítására

Az 55 anilineket /0,4 mol/ és a dietil-formil-szukcinátot /0,4 mol/ 400 ml benzolban forraljuk 3 órán keresztül. A keletkezett vizet azeotróp desztillációval távolítjuk el. A sárga oldatot vákuumban bepároljuk, a maradék narancsszínű mézga kapargatásra szilárd anyaggá esik szét /kivéve 59b-t, amit közvetlenül olajként dolgoztunk tovább/. Kevés etanolból kristályosítva hófehér kristályokat kapunk.

Általános eljárás 59d-e előállítására

Az 55 anilineket /0,1 mol/ és a dietil-formil-szukcinátot /0,1 mol/ 10 ml etanolban 3 napig szobahőfokon állni hagyjuk, majd lehütjük. A kivált kristályos anyagot /59d-e/ benzinnel higitva szűrjük, hideg etanollal mossuk.

Az 59 vegyületek részletes adatait a 3.1. táblázatban foglaltam össze.

3.2. Kinolinok szintézise.

3.2.1. 6,7-Alkoxi-4-kinolon-3-karboxilátok /61a-j/

/A/ Difiles gyűrűzárási módszer 61a-h előállítására

Az 56 akrilátokat tízszeres mennyiségű difilben keverés közben 10 perc alatt 180 °C-ig melegítjük, további 10 percen keresztül 180-190 °C-on tartjuk és ezután újabb 10 perc alatt forráspontig emeljük a hőfokot. 30-45 percig keverjük 252-253 °C-on a reakcióelegyet, majd visszahűlés után a difillel azonos mennyiségű benzinnel higitjuk. A kivált terméket /61/ szűrjük, benzinnel mossuk.

/B/ 61a Előállítása 61c dezacetilezésével

25,52 g /0,08 mol/ Etil-6-acetoxi-7-etoxi-4-kinolon-3-karboxilát /61c/, 2000 ml etanol, 200 ml víz és 240,28 g /2,4 mol/ kálium-hidrogén-karbonát elegyét egy órán keresztül forraljuk keverés közben. Ezután vákuumban eltávolítjuk az alkoholt és a visszamaradt sűrű szuszpenziót 2000 ml vízben keverjük el. A nem oldódott anyagot kiszűrjük, majd 200 ml vízben szuszpendáljuk és híg sósavval az elegyet pH 3-ra állítjuk. A csapadékot /61a/ szűrjük, vízzel és alkohollal mossuk.

3.1. táblázat Et(1-3)-anilino-2-etoxi-karbonil-metilén-akrilátok /59a-e/ jellemző adatai

59	anilino-2-etoxi- -karbonil-metilén- -akrilát	Hozam /%/	Op /°C/	Összeg- képlet /Mólsúly/	A n a l i z i s C H N	UV /EtOH/ nm	IR /KBr/ cm ⁻¹	NMR /CDCl ₃ / NH /1, d/ CH= /1, d/ arH /5, m/ CH ₂ /2, s/ OCH ₂ /4, m/ CCH ₃ /6, s/
a		98,5	100 irod. /196/ 97-9	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ /277,32/	Sz: 64,99 6,91 5,05 T: 64,90 7,02 5,11	314	3355 /NH/ 1735, 1714, 1684 /CO/ 1656 /C=C/ 1250 /COC/	Z 10,0 7,30 3,22 E 7,70 8,11 3,46 4,5-4,0 1,5-1,1
c	3-/3,4-metilén- -dioxo/	99,0	94	C ₁₆ H ₁₉ NO ₆ /321,33/	Sz: 59,81 5,96 4,36 T: 59,96 6,10 4,46	335	3360 /NH/ 1745, 1712, 1684 /CO/ 1660 /C=C/ 1240 /COC/	Z 9,95 7,16 3,19 E 7,82 6,9-6,3 4,20 1,29
d	3-/4-metoxi/	76,5	69-70	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ /307,34/	Sz: 62,52 6,88 4,55 T: 62,10 6,95 4,70	320	3350 /NH/ 1730, 1710, 1690 /CO/ 1665 /C=C/ 1260 /COC/	Z 9,85 7,05 3,18 E 7,28 6,90 3,41 4,39-4,0 1,25
e	3-/4-etoxi/	53,5	94	C ₁₇ H ₂₃ NO ₅ /321,37/	Sz: 63,54 7,21 4,35 T: 62,80 7,0 4,56	319	3350 /NH/ 1730, 1710, 1690 /CO/ 1665 /C=C/ 1260 /COC/	Z 9,90 7,05 3,18 E 7,25 6,89 3,41 4,39-3,81 1,35

* E sávok beleolvadnak az aromás protonokra jellemző multipliettekbe

/C/ Általános eljárás 61a alkilezésére /61e,i-j előállítása/

A 61a 6-hidroxi-kinolon-észtert /0,01 mol/ 120 ml abs. DMF-ben szuszpendáljuk melegen, majd 50 °C-on olajos nátrium-hidrid szuszpenziót /0,02 mol/ adagolunk hozzá, amit 10 ml abs. dimetil-formamiddal mosunk be. Ezután bemérjük az alkil-bromidot /decil-, butil-, allil-/ /0,012 mol/ és 20-50 órán keresztül 100 °C-on keverjük a reakcióelegyet. Az oldószer eltávolítása után a maradékot 40 ml vízben keverjük el, híg sósavval semlegesítjük és a nem oldódott anyagot /61e,i-j/ kiszűrjük, vízzel mossuk.

/D/ Decoquinat /61e/ előállítása xilolban, a megfelelő nitro-benzolból kiindulva

32,3 g /0,10 mol/ 4-deciloxi-3-etoxi-nitro-benzolt 300 ml xilolban légköri nyomáson 10 g Pd/C katalizátor jelenlétében telítésig hidrogénezünk. A katalizátor kiszűrése után a szűrletet nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd a szárítószer eltávolítása után 23,8 g /0,11 mol/ EMME-vel reagáltatjuk forró vízfürdőn 90 percig. Ezután 21,3 g /0,15 mol/ foszfor/V/-oxidot adagolunk a rendszerbe és forráspontig melegítjük. 2 óra múlva visszahűtjük és 600 ml aceton:víz=5:1 arányu elegyével kicsapjuk a terméket. Hűtés után a képződött 61e-t szűrjük, vízzel mossuk, acétonnal fedjük.

A 61 vegyületek részletes adatait a 3.2. táblázatban foglaltam össze. Az olvadáspontok dimetil-formamidból átkristályosított anyagokra vonatkoznak.

A 61 észterek hidrolizise a megfelelő 62 karbonsavakká

Általános módszer

A 61 észtereket /0,01 mol/ húszszoros mennyiségben vett 20 %-os kálium-hidroxid oldatban forró vízfürdőn keverjük

3.2. táblázat 4-Kinolon-3-karboxilátok /6la-j/ jellemző adatai

61	4-Kinolon-3-karboxilát	Módszer	Hozam /%	Op /°C	Összeg- képlet /Mólsúly/	A n a l i z i s C H N	MS /M ⁺ /	IR /KBr/ cm ⁻¹	NMR s,1H C ₂ H s,1H C ₅ H /DMSO-d ₆ s,1H C ₅ H vagy CF ₃ COOH ^{##} / s,1H C ₅ H m,2-6H OCH ₂ C	Egyéb
a	etil-6- -hidroxi- -7-etoxi	A B	89,3 76,1	272	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ /277,28/	Sz: 60,64 5,45 5,05 T: 60,63 5,51 5,12	277	3400-2800 /OH/, 1712 /CO észter/, 1652 /CO/, 1300, 1285 /COC/	8,20 8,05 7,58 5,0-4,20 1,8-1,40 /t,6H,CCH ₃ /	
b	benzil-6- -hidroxi- -7-etoxi	A	31,8	256	C ₁₉ H ₁₇ NO ₅ /339,35/	Sz: 67,25 5,05 4,13 T: 66,96 4,98 4,27		1710 /CO észter/, 1640 /CO/, 1290, 1225 /COC/	7,5-7,3 /45H, arH/ 8,43 7,0 4,3-3,95 5,25 /s,2H,OCH ₂ Ph/ 1,55-1,20 /t,3H,CCH ₃ /	
c	etil-6- -acetoxi- -7-etoxi	A	95,0	310	C ₁₆ H ₁₇ NO ₆ /319,32/	Sz: 60,18 5,36 4,38 T: 60,22 5,30 4,32	319	1770 /CO acil/, 1710 /CO észter/, 1630 /CO/, 1280, 1222 /COC/	9,30 8,34 7,63 5,0-4,20 2,52 /s,3H,CCH ₃ CO/ 1,56 /t,6H,CCH ₃ /	
d	benzil-6- -acetoxi- -7-etoxi	A	46,7	263	C ₂₁ H ₁₉ NO ₆ /381,39/	Sz: 66,14 5,02 3,67 T: 65,98 5,17 3,68		1775 /CO acil/, 1710 /CO észter/, 1640 /CO/, 1280, 1220 /COC/	8,55 7,75 7,16 4,3-3,90 5,25 /s,2H,OCH ₂ Ph/ 2,28 /s,3H,CCH ₃ CO/	
e	etil-6- -deciloxi- -7-etoxi	A C D	83,0 71,0 72,7	242-4 irod. /96/: 244-6	C ₂₄ H ₃₅ NO ₅ /417,25/	Sz: 69,06 8,45 3,35 T: 69,42 8,60 3,28	417	1710 /CO észter/, 1630 /CO/, 1280, 1220 /COC/	9,20 7,97 7,56 5,0-4,20 2,2-0,87 /m,25H, CH ₂ +CH ₃ /	
f	etil-6,7- -metilén- -diox	A	90,0	300-2 irod. /134/: 301-2	C ₁₃ H ₁₁ NO ₅ /261,24/	Sz: 59,77 4,24 5,36 T: 59,60 4,22 5,46		1715 /CO észter/, 1650 /CO/, 1265, 1050 /COC/	8,41 7,46 7,06 4,4-4,05 6,16 /s,2H,OCH ₂ O/ 1,4-1,1 /t,3H,CCH ₃ /	
g	butil-6,7- -metilén- -diox	A	83,0	292	C ₁₅ H ₁₅ NO ₅ /289,29/	Sz: 62,28 5,23 4,84 T: 62,19 5,19 4,81		1710 /CO észter/, 1640 /CO/, 1270, 1050 /COC/	r o s s z u l o l d ó d i k	
h	benzil-6,7- -metilén- -diox	A	46,6	270	C ₁₈ H ₁₃ NO ₅ /323,31/	Sz: 66,87 4,05 4,33 T: 66,70 4,11 4,29		1712 /CO észter/, 1645 /CO/, 1280, 1050 /COC/	r o s s z u l o l d ó d i k	
i	etil-6- -butoxi- -7-etoxi	C	93,2	248	C ₁₈ H ₂₃ NO ₅ /333,39/	Sz: 64,85 6,95 4,20 T: 64,81 6,93 4,29	333	1708 /CO észter/, 1625 /CO/, 1275, 1220 /COC/	9,18 7,97 7,58 5,0-4,20 2,1-0,9 /m,13H, CH ₂ +CH ₃ /	
j	etil-6- -alliloxi- -7-etoxi	C	91,5	233	C ₁₇ H ₁₉ NO ₅ /317,34/	Sz: 64,34 6,03 4,41 T: 64,30 5,99 4,41		1705 /CO észter/, 1628 /CO/, 1298, 1272 /COC/	r o s s z u l o l d ó d i k	

3 órán keresztül. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet 1:1 higitásu sósavval megsavanyítjuk. A kivált anyagot nuccsoljuk, vízzel mossuk. A képződött 62 savakat dimetil-formamidból kristályosítjuk.

A 62 karbonsavak részletes adatait a 3.3. táblázat tartalmazza.

3.3. táblázat 4-kinolon-3-karbonsavak /62a-c/ jellemző adatai

<u>62</u>	a	b	c
4-kinolon- -3-karbon- sav	6-hidroxi- -7-etoxi	6-deciloxi- -7-etoxi	6,7-metilén- -dioxo
Hozam /%/	97,5	97,0	96,0
Op /°C/	285-7	264-6 irod. /96/: 263-4	310 irod. /134/: 313-5
Összeg- képlet /Mólsúly/	$C_{12}H_{11}NO_5$ /249,23	$C_{22}H_{31}NO_5$ /389,50/	$C_{11}H_7NO_5$ /232,42/
Analizis	Sz: T: C 56,83 57,76 H 4,45 4,52 N 5,62 5,66	Sz: T: 67,84 67,40 8,02 7,90 3,60 3,69	Sz: T: 56,84 56,70 3,04 3,07 6,03 6,09
Spektrum IR /KBr/ cm ⁻¹	IR: 3250 /NH/, 1700/CO sav/, 1645 /CO/, 1290, 1245 /COC/	IR: 1650 /CO sav/, 1280, 1210, 1030 /COC/	IR: 1655 /sz, /CO sav+keto/, 1285, 1050 /COC/
NMR /CF ₃ COOH/	Ms: 249 /M ⁺ /	NMR: 9,10/s,1H,C ₂ H/, 7,85/s,1H,C ₅ H/, 7,46/s,1H,C ₈ H/, 4,6-4,0/m,4H,OCH ₂ 2,25-0,65 /m,22H,CCH ₂ /	

3.2.2. 4-Klór-6,7-metilén-dioxi-kinolin-3-karboxilátok
/63a-c/

Általános eljárás

Az 56f-h 3,4-metilén-dioxi-anilino-metilén-malonátot /0,20 mol/ foszforil-/tri/kloridban /0,60 mol/, polifosz-
forsav /6 g/ jelenlétében forraljuk 2 órán keresztül.
Ezután hűtés közben 150 ml abs.etanolt csepegtetünk a
reakcióelegybe, aminek hatására leválik a kinolinium-
-klorid, melyet szűrünk, hideg abs.etanollal mosunk.

A kinolinium kloridot 250 ml vízben szuszpendáljuk és 10 %-
-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal semlegesítjük.

Halványsárga színű 63 termékhez jutunk, amelyet alkoholból
kristályosítunk. Részletes adatokat ld. a 3.4. táblázatban.

Jellemző spektroszkópiai adatok:

UV /etanol/ λ_{\max} 342 és 302 nm. IR /KBr/ 1695 /CO észter/;
1250, 1050 /COC/ cm^{-1} . NMR / CDCl_3 / 8,95 /s,1H, C_2H /;
7,45 /s,1H, C_5H /; 7,20 /s,1H, C_8H /; 5,60 /s,2H, OCH_2O /;
4,50 /q,2H, CH_2C /; 1,45 /t,3H, CCH_3 /.

3.4. táblázat A 4-klór-6,7-metilén-dioxi-kinolin-3-kar-
boxilátok /63a-c/ részletes adatai

<u>63</u>	a etil	b butil	c benzil
Hozam /%/	93,5	70,8	29,3
Op /°C/	111-2 irod./103/:109-10	92	100
Összeg- képlet /Mólsúly/	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{Cl}$ /279,68/	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Cl}$ /307,74/	$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{Cl}$ /341,76/
Analízis	Sz: T: C 55,83 55,54 H 3,60 3,55 N 5,01 4,98 Cl 12,68 12,55	Sz: T: C 58,55 58,62 H 4,59 4,60 N 4,55 4,50 Cl 11,52 11,79	Sz: T: C 63,26 61,24 H 3,54 3,65 N 4,11 4,30 Cl 10,37 10,17

Az etil-4-klór-6,7-metilén-dioxi-kinolin-3-karboxilát
/63a/ hidrolizise

Savban:

5,59 g /0,02 mol/ 63a vegyületet 60 ml 5 %-os sósavban forralunk 2 órán keresztül. A szuszpenziót lehütjük, szűrjük, vízzel mossuk a keletkezett 6,7-metilén-dioxi-4-kinolon-3-karbonsavat /62c/, amelyet 90,6 %-os nyeredékkel /4,2 g/ kapunk, op: 303 °C. /Az anyag azonos az etil-6,7-metilén-dioxi-4-kinolon-3-karboxilát /61f/ lúgos hidrolizisének termékével/.

Lúgban:

27,97 g /0,1 mol/ 63a 4-klórkinolin-észtert 6 g /0,15 mol/ nátrium-hidroxidot tartalmazó 200 ml víz és 30 ml 96 %-os etanol elegyében 2 órán keresztül forralunk. A szűrt reakcióelegyet híg sósavval pH: 2-re savanyítjuk, a levált anyagot szűrjük, vízzel mossuk. 16,4 g /65,4 %/ halványsárga 4-klór-6,7-metilén-dioxi-3-kinolinkarbonsavat nyerünk, op > 320 °C.

UV /NaOH/ λ_{\max}^1 340 és 290 nm. IR /KBr/ 1725 /CO sav/; 1270 /COC/ cm^{-1} . NMR /CF₃COOH/ 9,38 /s,1H,C₂H/; 8,04 /s,1H,C₅H/; 7,63 /s,1H,C₈H/; 6,44 /s,2H,OCH₂O/.
Analízis: C₁₁H₆NO₄Cl /251,63/; számított C 52,51; H 2,40; N 5,57; Cl 14,09; talált C 52,20; H 2,46; N 5,74; Cl 13,84.

3.2.3. 4-Kinolon-3-karbonitrilek /64a-c/

Általános módszer

Az 57b-d 2-ciano-3-anilino-akrilátokat /0,02 mol/ difilben /300 ml/ 4 órán keresztül forraljuk. Lehűlve kiválik a képződött 64 termék, amit benzinnel /250 ml/ higitva

szűrünk, benzinnel mosunk. Részletes adatokat ld. a
3.5. táblázatban.

3.5. táblázat 4-Kinolon-3-karbonitrilek /64a-c/ jellemző
adatai

64	a 6-hidroxi-7-etoxi	b 6-deciloxi-7-etoxi	c 6,7-metilén-dioxi
Hozam /%/	62,0	53,5	75,0
Op /°C/	336	315 irod./96/:325-7	> 360
Összeg- képlet /Mólsúly/	$C_{12}H_{10}N_2O_3$ /230,22/	$C_{22}H_{30}N_2O_3$ /370,49/	$C_{11}H_6N_2O_3$ /214,18/
Anali- C zis H N	Sz:62,60 T:62,30 4,38 4,42 12,17 12,35	Sz:71,32 T:70,90 8,16 7,96 7,56 7,65	Sz:61,69 T:61,45 2,82 2,96 13,08 13,18
UV /EtOH/nm	33,5 323	335,321	335, 320
IR /KBr/ cm ⁻¹	2245 /CN/, 1645 /CO/, 1298, 1045 /COC/	2220 /CN/, 1625 /CO/, 1280, 1210 /COC/	2235 /CN/, 1680 /CO/, 1265, 1045 /COC/
NMR	/DMSO-d ₆ / 8,58 /s,1H,C ₂ H/, 7,51 /s,1H,C ₅ H/, 7,11 /s,1H,C ₈ H/, 4,20 /q,2H,OCH ₂ /, 1,46 /t,3H,CCH ₃ /	/CF ₃ COOH/ 8,80 /s,1H,C ₂ H/, 7,80 /s,1H,C ₅ H/, 7,43 /s,1H,C ₈ H/, 4,58-3,92 /q,4H,OCH ₂ / 2,22-0,55 /m,22H,CCH ₃ /	/CF ₃ COOH/ 8,92 /s,1H,C ₂ H/, 7,86 /s,1H,C ₅ H/, 7,49 /s,1H,C ₈ H/, 6,39 /s,2H,OCH ₂ O/

Etil-1-ciano-2-/N-metil-anilino/-akrilát /60/ gyűrűzárása

/i/ 1,15 g /0,05 mol/ 60 vegyületet 0,6 g polifoszforsavat tartalmazó 9,15 ml foszforil-/tri/kloridban 5 órán keresztül forralunk. Hűtés közben becsepegtetünk 30 ml abs. etanolt, majd bepároljuk a reakcióelegyet. A maradékhoz 10 ml etanolt adunk és 50 ml éterrel hígítjuk. A kivált anyagot szűrjük, etanollal mossuk. /Az anyalugból kiindulási anyag nyerhető vissza/. 0,17 g /18,48 %/ 1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-3-kinolin-karbonitrilt kapunk, amely etanolból kristályosítva 250-52 °C-n olvad.

/ii/ 5 ml Ecetsavanhidridben szuszpendált 1,15 g /0,005 mol/ 60 vegyülethez 2,5 ml konc. kénsavat csepegtetünk, amelynek hatására a hőfok 50 °C-ig emelkedik és az anyag beoldódik. Félórás keverés után 25 ml jeges vízbe öntjük és 25 %-os nátrium-hidroxiddal pH: 9-re lugositjuk. 4x20 ml kloroformmal rázzuk ki, az egyesített extraktumot fázis-szűrőn szűrjük, bepároljuk. A maradékot 20 ml forró abs. etanolban oldjuk, hűtésre az 1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-3-kinolinkarbonitril kikristályosodik /op: 247-9 °C/. Az anyag azonos az /i/ eljárással nyerttel.

IR /KBr/ 3050 /CH₃/, 2225 /CN/, 1632 /CO/, 1380 /CH₃/ cm⁻¹.
Analízis: C₁₁H₈N₂O /184,20/; számított C 71,72; H 4,38; N 15,21; talált C 70,97; H 4,36; N 15,64.

3.2.4. Etil-/4-kinolon-3/acetátok /67a-e/

Általános eljárás

Az 59 szukcinátokat /0,02 mol/ tizszeres mennyiségű difilben /55-90 ml/ 30 percig forraljuk, majd a lehűlt reakció-

elegyet a difillel azonos mennyiségű benzinnel higitjuk. A kivált csapadékot szűrjük, benzinnel mossuk. A keletkezett 67 vegyületek részletes adatait a 3.6. táblázat tartalmazza. A táblázatban nem szerepel a 67b vegyület hozama, miután ebben az esetben az 59b szukcinátot nem izoláltuk.

4-Kinolon-3-ecetsavak /68a-e/

Általános módszer

A 67 acetátokat /0,01 mol/ 25-50 ml 5 %-os nátrium-hidroxid és 10 ml etanol elegyében 2-5 órán keresztül forraljuk. A szűrt reakcióelegyet híg sósavval megsavanyítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. A képződött 68a-e ecetsavakat DMF-ből kristályosítjuk. A részletes adatokat ld. a 3.7. táblázatban, 93/b oldalon.

3.3. Tautoméria vizsgálatokhoz készült vegyületek.

Az irodalomból ismert piridin- és kinolinszármazékok ill. a 3-decil-2,8-dimetil-4-kinolon /70/ szintézisének leírása a 2.3. sz. melléklet 1429. oldalán olvasható.

A vizsgálatra került 4-kinolonok előállítását az előző 3.2. fejezet tartalmazza. A rögzített modellként használt N-etil-származékokat a következő 3.4. fejezetben ismertettem, míg a 4-etoxi-kinolinok az alábbiak szerint készültek a megfelelő 4-klór vegyületekből:

A 4-klór-kinolinokat /0,01 mol/ etanolos nátrium-etoxidban /0,28 g nátrium 50 ml abs.etanolban/ forraltuk 5 órán keresztül. A lehűlt reakcióelegyet 50 ml vízzel higitottuk, a kivált anyagot szűrtük, vízzel mostuk. A képződött anyagok jellemző adatait a 3.8. táblázat tartalmazza.

3.6. táblázat Etil-/4-kinolon-3/-acetátok /67a-e/ jellemző adatai

67	Etil-/4-kinolon-3/ acetát	Hozam / % /	Op /°C/	Összeg- képlet /Mólsúly/	A n a l i z i s C H N	UV /EtOH/ nm	IR /KBr/ cm ⁻¹	NMR /DMSO-d ₆ / C ₂ H ₅ ArH q, 2-6H, OCH ₂ s, 2H, CH ₂ CO t, 3H, CCH ₃	MS /M ⁺ /
a		41,2	215 irod. /196/ 212-3	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ /231,25/	Sz: 67,52 5,66 6,05 T: 67,07 5,66 5,98	334, 320, 289	3235 /NH/ 1730 /CO észter/ 1632 /CO/ 1190 /COO/	8,9-7,9 4,46 4,18 1,93	
b	6,7-dietoxi		240	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅ /319,36/	Sz: 63,94 6,62 4,28 T: 63,80 6,49 4,23	335, 321, 295	3240 /NH/ 1740 /CO észter/ 1640 /CO/ 1280, 1220 /COO/	7,79 /m, 1H, C ₂ H/ 7,40 /s, 1H, C ₅ H/ 6,92 /s, 1H, C ₈ H/	319
c	6,7-metilén- -diox	53,5	280	C ₁₄ H ₁₃ NO ₅ /275,26/	Sz: 61,09 4,76 5,09 T: 60,96 4,66 5,01	338, 323, 303	3230 /NH/ 1730 /CO észter/ 1645 /CO/ 1270, 1050 /COO/	7,81 /m, 1H, C ₂ H/ 7,38 /s, 1H, C ₅ H/ 6,97 /s, 1H, C ₈ H/	275
d	6-metoxi	28,6	188	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ /261,24/	Sz: 64,36 5,78 5,36 T: 64,56 5,60 5,27	347, 332, 295	3250 /NH/ 1734 /CO észter/ 1630 /CO/ 1270, 1045 /COO/	8,05-7,45 4,18 3,56 1,28	
e	6-etoxi	47,0	183	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ /275,27/	Sz: 65,44 6,22 5,08 T: 65,86 5,95 5,23	347, 333, 295	3255 /NH/ 1726 /CO észter/ 1630 /CO/ 1280, 1055 /COO/	8,0-7,22 4,15 3,51 1,25	

3.7. táblázat A 4-kinolon-3-ecetsavak /68a-e/ jellemző adatai

68	4-Kinolon-3-ecetsav	Hozam / % /	Op / °C /	Összeg- képlet /Mólsúly/	A n a l i z i s C H N	UV /EtOH/ nm	IR /KBr/ -1 cm	Oldószer	¹³ C-H+arH	NMR Egyéb	s, ² H, CH ₂ O	MS /M ⁺ /
a		79,0	280	C ₁₁ H ₉ NO ₃ /203,20/	Sz: 65,02 4,47 6,89 T: 64,93 4,59 6,79	335, 321	1720 /CO sav/, 1630 /CO/, 1195 /CO/	NaOD	8,50-8,20 /m,2H, C ₂ H+C ₅ H/, 8,0-7,40 /m,3H,arH/		3,64	
b	6,7-dietoxi	76,0	256	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅ /291,31/	Sz: 61,85 5,88 4,81 T: 61,71 5,89 4,90	335, 322	1645 /széles, CO sav+keto/, 1225, 1140 /COC/	NaOD	8,24 /s,1H,C ₂ H/, 4,20 7,69 /s,1H,C ₅ H/, 1,50 7,13 /s,1H,C ₈ H/	3,65 /q,4H,OOCH ₂ /, /t,6H,CCH ₃ /		
c	6,7-metilén- -diox	66,2	254	C ₁₂ H ₉ NO ₅ /247,21/	Sz: 58,31 3,67 5,66 T: 57,73 3,59 5,70	339, 324	1660 /széles, CO sav+keto/, 1270, 1030 /COC/	CF ₃ COOH	8,37 /s,1H,C ₂ H/, 7,67 /s,1H,C ₅ H/, /s,2H,OOCH ₂ O/ 7,26 /s,1H,C ₈ H/	6,21 /s,2H,OOCH ₂ O/	4,05	247
d	6-metoxi	46,0	272	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄ /233,22/	Sz: 61,80 4,75 6,00 T: 62,07 4,97 6,10	348, 333	1655 /széles, CO sav+keto/, 1175, 1040 /COC/	CF ₃ COOH	8,75-7,90 /m,4H/	4,09 /s,3H,OOCH ₃ /	4,22	
e	6-etoxi	32,5	248	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ /247,25/	Sz: 63,15 5,29 5,66 T: 63,60 5,20 5,66	348, 333	1670 /széles, CO sav+keto/, 1180, 1060 /COC/	CF ₃ COOH	8,75-7,91 /m,4H/	4,68 /q,2H,OOCH ₂ /, 1,54 /t,3H,CCH ₃ /	4,21	

A felhasznált 4-klór-kinolinészterek szintézisét az előző 3.2. fejezetben irtam le. A 4-klór-kinolin-3-karbonitril a következőképpen készült:

0,8 g /4,7 mmol/ 4-kinolon-3-karbonitrilt 9,15 ml foszforil-/tri/kloridban forralunk 4 órán keresztül. A 40 °C-ra visszahűlt reakcióelegybe 25 ml abs.etanolt csepegtetünk, amelynek hatására kiválik a 4-klór-kinolin-3-karbonitril hidroklorid, melyet szűrünk, hideg etanollal mosunk.

Igy 1,05 g termékhez jutunk 66 % hozammal, op: 172-4 °C.

Analízis: $C_{10}H_6N_2Cl_2$ /225,08/; számított C 53,36; H 2,69; N 12,45; Cl 31,50; talált C 53,18; H 2,99; N 12,93; Cl 31,85.

3.8. táblázat 4-Etoxi-kinolinok /72/ jellemző adatai

<u>72</u>	a 3-etoxi-karbonil	b 6,7-metilén-dioxi- -3-etoxi-karbonil	c 3-karbonitril
Hozam /%/	31	67	77,8
Op /°C/	32-3 irod./197/:32-4	76-8 irod./198/:85	88-90
Összeg- képlet /Mólsúly/	$C_{14}H_{15}NO_3$ /245,28/	$C_{15}H_{15}NO_5$ /289,29/	$C_{12}H_{10}N_2O$ /198,23/
Analízis	Sz: T: C 68,70 68,55 H 6,17 6,28 N 5,72 5,81	Sz: T: C 62,28 61,80 H 5,23 5,31 N 4,84 4,61	Sz: T: C 72,71 72,50 H 5,08 5,53 N 14,13 14,30
Spektrum UV nm /MeOH/ NMR /CDCl ₃ /	UV: 284 NMR: 9,17/s,1H,C ₂ H/, 7,82/m,4H,ar.H/, 4,35/m,4H,OCH ₂ /, 1,45/m,6H,CCH ₃ /	UV: 338,290 NMR: 8,75/s,1H,C ₂ H/, 7,35/s,1H,C ₅ H/, 6,80/s,1H,C ₈ H/, 5,95/s,2H,OCH ₂ O/, 4,25/q,2H,OCH ₂ /, 1,50/t,3H,CCH ₃ /	UV: 285 NMR: 8,2/s,1H,C ₂ H/, 7,94/m,4H,ar.H/, 4,95/q,2H,OCH ₂ /, 1,60/t,3H,CCH ₃ /

3.4. Kinolinok alkilezése trialkil-foszfáttal.

3.4.1. 1-Etil-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilátok /75a-c/ és 3-karbonsavak /76a-c/

Általános módszer

A 61 4-kinolon-észtereket /0,02 mol/ oldószerként is alkalmazott trietil-foszfátban /0,06-0,1 mol/ kálium-karbonát /0,02 mol/ jelenlétében 30 percig forraljuk /215 °C/, majd a reakcióelegyet

/i/ 50 ml vízbe öntjük és éjszakán át hűtőben állni hagyjuk. A kivált etil-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-3-kinolinkarboxilát /75a-c/ kristályokat szűrjük, vízzel mossuk.

/ii/ 200 ml 5 %-os kálium-hidroxiddal higitjuk és 1 órán keresztül 90 °C-on melegítjük. A lehült oldatból híg sósavval csapjuk ki az 1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-3-kinolinkarbonsavat /76a-c/.

Az /ii/ eljárással a 75 észterekből is elkészíthetők a 76 karbonsavak.

A képződött vegyületek jellemző adatait a 3.9. táblázat tartalmazza.

3.4.2. 1-Etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarbonitrilek /77a-c/

Általános eljárás

A 64a-c 4-kinolon-3-karbonitrileket /0,02 mol/ oldószerként is alkalmazott trietil-foszfátban /0,10 mol/ kálium-karbonát /0,02 mol/ jelenlétében 30 percig 215 °C-on melegítjük. A lehült reakcióelegyet 100 ml vízbe öntjük, a kivált 77a-c N-etil-származékokat szűrjük, vízzel mossuk. A vegyületek jellemző adatait a 3.10. táblázat tartalmazza.

3.9. táblázat 1-Etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolinkarboxilátok /75/ és karbonsavak /76/ adatai

75	Észterek	Hozam /%	Op /°C/	Összeg- képlet /Mólsúly/	A n a l i z i s C H N	UV /MeOH/ nm	IR /KBr/ -1 cm	s, LH C ₂ H ₅	s, LH C ₅ H ₉	NMR /DMSO-d ₆ / s, LH C ₅ H ₉	CH ₂ C CCH ₃	Egyéb
a		52	108 irod. /200/: 104-5	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ /245,28/	Sz: 68,56 6,16 5,71 T: 68,62 6,13 5,74	330, 317	1720 /CO észter/, 1670 /CO/, 1310, 1210 /COC/	8,73 8,30 /d/	7,72 /m,2H, C ₈ +C ₆ H/	4,67-4,0 /m,4H/	1,60-1,05 /m,6H/	7,67-7,37 /m,1H, C ₇ H/
b	6-deciloxi- -7-etoxi	92,7	117	C ₂₆ H ₃₉ NO ₅ /445,60/	Sz: 70,08 8,85 3,14 T: 69,55 8,65 3,09	337, 324	1710 /CO észter/, 1630 /CO/, 1280, 1230 /COC/	8,41 7,94	7,34	4,65-4,0 /m,8H/	1,75-1,10 /m,28H/	
c	6,7-metilén- -dioxo	86	177 irod. /134/: 177-8	C ₁₅ H ₁₅ NO ₅ /289,29/	Sz: 62,28 5,23 4,84 T: 62,29 5,21 4,82	340, 325	1720 /CO észter/, 1635 /CO/, 1385, 1270, 1035 /COC/	8,61 7,60	7,45	4,6-3,97 /q,4H/	1,67-1,12 /m,6H/	6,26 /s,1H, OCH ₂ O/
76	Savak											
a		94,2	255 irod. /200/: 248-9	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃ /217,23/	Sz: 66,35 5,10 6,45 T: 66,44 5,03 6,56	329, 316	1710 /CO sav/, 1310, 1220 /CO/	9,03 8,37	7,97 /m,2H, C ₈ +C ₆ H/	4,78-4,4 /q,2H/	1,60-1,25 /t,3H/	7,78-7,50 /m,1H, C ₇ H/
b	6-deciloxi- -7-etoxi	70	167	C ₂₄ H ₃₅ NO ₅ /417,55/	Sz: 69,03 8,45 3,35 T: 68,48 8,28 3,43	334, 322	1720 /CO sav/, 1610 /CO/, 1270, 1220 /COC/	7,88	7,35	4,94-3,8 /m,6H/	2,12-0,52 /m,25H/	
c	6,6-metilén- -dioxo	90	314 irod. /134/: 313-4	C ₁₃ H ₁₁ NO ₅ /261,24/	Sz: 59,77 4,24 5,36 T: 59,73 4,24 5,42	340, 325	1720 /CO sav/, 1640 /CO/, 1270, 1040 /COC/	8,32	7,22	4,22-3,8 /q,2H/	1,55-1,13 /t,3H/	6,03 /s,1H, OCH ₂ O/

CF₃COOH

NaOD

A 77 karbonitrilek hidrolizise a megfelelő 76 karbon-
savakká

Általános módszer

A 77 N-etil-4-oxo-3-kinolinkarbonitrileket /0,005 mol/
25 ml sósavban melegítjük 10 órán keresztül, majd a reak-
cióelegyet 100 ml vízbe öntjük. A kivált 76 N-etil-4-
-oxo-3-kinolinkarbonsavat szűrjük, vízzel mossuk. A
80-88 %-os hozammal nyert vegyületek azonosnak bizonyul-
tak a 3.4.1. eljárással készült 76a-c karbonsavakkal.

3.10. táblázat 1-Etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-
karbonitrilek /77a-c/ jellemző adatai

<u>77</u>	a	b 6-deciloxi- -7-etoxi	c 6,7-metilén- -dioxo
Hozam /%/	97,4	92	91
Op /°C/	236	245	258
Összeg- képlet /Mólsúly/	$C_{12}H_{10}N_2O$ /198,23/	$C_{24}H_{34}N_2O_3$ /398,53/	$C_{13}H_{10}N_2O_3$ /242,24/
Analízis C H N	Sz: T: 72,71 72,86 5,09 5,16 14,13 13,94	Sz: T: 72,33 72,18 8,60 8,59 7,03 6,79	Sz: T: 64,46 64,66 4,16 4,12 11,56 11,49
Spektrum UV nm /MeOH/ IR cm^{-1} /KBr/	UV: 332, 318 IR: 2230 /CN/, 1670 /CO/	UV: 338, 326 IR: 2220 /CN/, 1620 /CO/, 1280 /COC/	UV: 340, 326 IR: 2236 /CN/, 1646 /CO/, 1269, 1048 /COC/
MS /M ⁺ /	MS: 198		MS: 242

3.4.3. Az oxolinsav /76c/ előállítása a 4-klór-3-kinolinkarboxilátok /63a-c/ és TEP reakciójával

A 63 4-klór-6,7-metilén-dioxi-3-kinolinkarboxilátokat /0,2 mol/ oldószerként is alkalmazott trietil-foszfátban /1,0 mol/ /215 °C/ melegítjük 60 percig. A lehűlt reakcióelegyhez 1600 ml 10 %-os nátrium-hidroxid oldatot adunk, s keverés közben 90 °C-n tartjuk 60 percen keresztül, majd szűrjük. A szűrletet 1:1 hígítási sósavval savanyítva kiválik a termék /76c/, amelyet szűrünk, vízzel mosunk. Így 95 %-os hozammal jutunk az oxolinsavhoz.

3.4.4. Az etil-2-etoxi-karbonil-3-/6,7-metilén-dioxi/anilinoakrilát /56f/ gyűrűzárási reakciói

Trietil-foszfátban:

Az 56f akrilátot /0,02 mol/ oldószerként is alkalmazott trietil-foszfátban /0,10 mol/, kálium-karbonát /0,02 mol/ jelenlétében melegítjük 215 °C-n 60-90 percig. A lehűlt reakcióelegyhez 150 ml 10 %-os nátrium-hidroxid oldatot adunk, s keverés közben 90 °C-n tartjuk 60-90 percen keresztül, majd szűrjük. A szűrletet 1:1 hígítási sósavval savanyítjuk, a kivált anyagot szűrjük, vízzel mossuk. Barna színű oxolinsavhoz /76c/ jutunk 63,3 %-os hozammal, amely tisztítás után azonosnak bizonyult a 3.4.3., 3.4.2. és 3.4.1. eljárásokkal készült oxolinsavval.

Etil-benzolszulfonátban ill. -tozilátban:

Az 56f akrilátot /0,015 mol/ etil-benzolszulfonátban ill. -tozilátban /0,075 mol/ melegítjük 215 °C-on 20 percig. A lehűlt reakcióelegyhez 190 ml vízben oldott 12 g /0,3 mol/ nátrium-hidroxidot adunk, majd keverés közben 100 °C-on tartjuk 60 percen keresztül. Híg sósavval savanyítva

kiválik az oxolinsav /76c/, amelyet 51-61 %-os hozammal nyerünk.

Nitrobenzolban ill. difilben:

A 3.2.1. /A/ alatt ismertetett termikus gyűrűzárási eljárás nitrobenzolban ill. difilben 214 °C-on is eredményez 61f kinolon-észtert /rosszabb hozammal, mint 250 °C-on/.

3.4.5. Kinolinok trialkil-foszfátos alkilezésének vizsgálata során végzett kísérleti munka leírását ld. a 2.7. melléklet 405. oldalán.

3.5. További 4-kinolon-3-karbonsavak előállítása.

3.5.1. 5-Nitro-6,7-metilén-dioxi-4-oxo-3-kinolinkarbonsavak /83a,b/ ill. -karboxilátok /83c,d/

Általános eljárás

/i/ Nitrálással /83a-d/

A megfelelő 4-kinolonszármazék /0,2 mol/ konc.kénsavban /2,2 mol/ készült oldatához hűtés közben kálium-karbonátot /0,22 mol/ adagolunk kis részletekben úgy, hogy a hőfok ne haladja meg a 10 °C-ot. Egy órán keresztül 10 °C-on, majd 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, amelyet ezt követően 2 liter vízbe öntünk. A kivált sárga csapadékot /83a-d/ szűrjük, vízzel mossuk.

/ii/ Hidrolizissel /83a,b/

A megfelelő 83c,d észterek /0,015 mol/ 10 %-os kálium-hidroxid oldatban /100 ml/, 96 %-os etanol /15 ml/ jelen-

létében melegítve, majd hig sósavval savanyítva a 83a,b savakat eredményezik jó hozammal.

A részletes adatok a 2.8. melléklet 63. oldalán találhatók.

3.5.2. 5-Amino-6,7-metilén-dioxi-4-oxo-3-kinolinkarbonsavak /84a,b/ ill. karboxilátok /84c,d/

Általános eljárás 84a-c előállítására

A 83a-c 5-nitroszármazékokat /0,04 mol/ 300 ml ecetsav és 100 ml sósav elegyében, 2 g Pd/C katalizátor jelenlétében katalitikusan redukáljuk. A kívánt mennyiségű hidrogén elnyelése után a katalizátort szűrőssel eltávolítjuk, majd a szűrletet

/i/ 84a esetében bepároljuk, a maradékot 100 ml vízzel higitjuk és hig nátrium-hidroxid oldattal semlegesítjük. A levált csapadékot /84a/ szűrjük, vízzel mossuk.

/ii/ 84b,c esetén 1500 ml vízzel higitjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk.

A 84d szintézise

A 83d 5-nitro vegyületet /0,05 mol/ 300 ml etanolban, 1 g Pd/C katalizátor jelenlétében katalitikusan hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén elnyelése után a katalizátort kiszűrjük, s a szűrletet kb. 50 ml térfogatra pároljuk be. A hűtésre kristályosodó etil-5-amino-1,4-dihidro-1-etil-6,7-metilén-dioxi-4-oxo-3-kinolinkarboxilátot /84d/ szűrjük, etanollal mossuk.

A részletes adatok a 2.9. melléklet 63. oldalán olvashatók.

3.5.3. 5-Acetamino-1,4-dihidro-1-etil-6,7-metilén-dioxi-
-4-oxo-3-kinolinkarbonsav /85a/

A 84b amino-oxolinsavat /5,52 g, 0,02 mol/ vízmentes nátrium-acetát /1,6 g, 0,02 mol/ jelenlétében 60 ml ecetsav-anhidridben forraljuk 1,5 órán keresztül, mialatt teljesen feloldódik. Az oldószer eltávolítása után a maradékhoz 60 ml vizet adunk, s éjszakán át hűtőszekrényben állni hagyjuk. A csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. Drapp színű 6,32 g /99,4 %/ termékhez jutunk, amely ecetsavból kristályosítva fehér, 242 °C-on olvadó 85a vegyületet ad.

UV /EtOH/ λ_{\max} 338 és 324 nm. IR /KBr/ 1725 /CO acetyl/, 1712 /CO sav/, 1648 /CO/, 1270, 1240 és 1040 /COC/ cm^{-1} .

NMR /NaOD/ 8,38 /s, 1H, C_2H /, 6,89 /s, 1H, C_8H /, 6,15 /s, 2H, OCH_2O /, 4,12 /q, 2H, NCH_2 /, 2,25 /s, 3H, COCH_3 /, 1,40 /t, 3H, CCH_3 /. MS / M^+ / 318. Analízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ /318,29/;

Számított: C 56,60; H 4,43; N 8,80;

Talált: C 56,52; H 4,47; N 8,72.

5-Etil-amino-1,4-dihidro-1-etil-6,7-metilén-dioxi-4-oxo-
-3-kinolinkarbonsav /85b/

A 84b amino-oxolinsavat /5,52 g, 0,02 mol/ trietil-foszfátban /17,1 ml, 0,1 mol/, kálium-karbonát /2,76 g 0,02 mol/ jelenlétében forraljuk /214 °C/ 1 órán keresztül.

A lehűlt reakcióelegyhez 200 ml 10 %-os nátrium-hidroxid oldatot adunk s 100 °C-on melegítjük további 60 percig, szűrjük, a szűrletet híg sósavval megsavanyítjuk. A levált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, 150 ml kloroformban oldjuk. A nem oldódott anyagot /84b/ szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradék 2,05 g /33,7 %/ 5-etil-amino-oxolinsav /85b/, op: 220 °C.

Etanolból kristályosítva az op. nem változik.

UV /EtOH/ λ_{\max} 365 nm. IR /KBr/ 3275 /NH/, 1715 /CO sav/, 1648 /CO/, 1295 és 1060 /COC/ cm^{-1} .

NMR / CDCl_3 / 15,20 /s,1H, CO_2H /, 9,40 /b,1H,NH/, 8,58 /s,1H, C_2H /, 6,30 /s,1H, C_8H /, 6,05 /s,2H, OCH_2O /, 4,20 /q,2H, NCH_2 /, 3,70 /q,2H, NH-CH_2 /, 1,53 /t,3H, CCH_3 /, 1,28 /t,3H, CCH_3 /.

Analízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ /304,31/;

Számított: C 59,21; H 5,30; N 9,20

Talált: C 59,16; H 5,18; N 9,12.

3.5.4. Az oxolinsav-diazóniumsók előállítása, reakciói /86-99/

1-Etil-1,4-dihidro-3-karboxi-4-oxo-6,7-metilén-dioxi-kino- lin-5-diazónium klorid /86/

A 25 ml sósavban szuszpendált 84b amino-oxolinsavhoz /5,52 g, 0,02 mol/ keverés közben 30 °C-on 10 ml vízben oldott nátrium-nitritet /1,8 g, 0,026 mol/ csepegtetünk olyan sebességgel, hogy a hőfok ne emelkedjen 45 °C fölé. További 5 órás keverés után az egyre sűrűsödő szuszpenziót 60 ml vízzel hígítjuk s másnapig állni hagyjuk. Szűrés után 5,3 g /82 %/ sárga színű oxolinsav-diazónium kloridhoz /86/ jutunk, op. 263-6 °C. DMF:ecetsav 10:1 arányu elegyből kristályosítva az op. 268-70 °C-ra emelkedik.

UV /aceton/ λ_{\max} 412 és 404 nm. IR /KBr/ 2120 / N_2 /, 1720 /CO sav/, 1630 /CO/, 1240 és 1050 /COC/ cm^{-1} . NMR / CDCl_3 + CF_3COOH / 8,80 /s,1H, C_2H /, 7,40 /s,1H, C_8H /, 6,10 /s,2H, OCH_2O /, 4,45 /q,2H, NCH_2 /, 1,70 /t,3H, CCH_3 /.

Analízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$ /323,69/;

Számított: C 48,23; H 3,11; N 12,98; Cl 10,95;

Talált: C 48,33; H 3,29; N 12,78; Cl 10,72.

Azokapcsolás floroglucinnal

A 86 diazónium kloridot /0,32 g, 0,001 mol/ nátrium-etoxidot

tartalmazó etanolban reagáltatjuk floroglucinnal /0,20 g, 0,0015 mol/ szobahőfokon. A sötét-bordó színű reakcióelegyet 2 órás keverés után 10 ml vízzel higitjuk és sósavval megsavanyítjuk. A sötét-vörös csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. Jellemző UV /NaOH/ elnyelése van λ_{\max} 535 nm-nél.

1-Etil-1,4-dihidro-4-oxo-5-diazo-6-oxido-7-hidroxi-3-kinolin
linkarbonsav /88/

A 86 diazónium kloridot /3,23 g, 0,01 mol/ szobahőfokon 5 ml 10 %-os kénsavba adagoljuk, majd 12 órán keresztül 90-95 °C-on keverjük. Lehűlés után 30 ml vízzel higitjuk, a csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. Sárga színű, 2,31 g /84 %/ diazo-oxidot /88/ nyerünk, op. 260-4 °C. Piridinből kristályosítva az op. 268-70 °C-ra emelkedik.

UV /aceton/ 420 és 400 nm. IR /KBr/ 3200 /OH/, 2160 /N₂/, 1720 /CO sav/, 1630 /CO/, 1250 /CO/ cm⁻¹.

NMR /DMSO-D₆/ 10,80 /b,1H,CO₂H/, 8,75 /s,1H,C₂H/, 7,20 /s, 1H,C₈H/, 4,45 /q,2H,NCH₂/, 140 /t,3H,CCH₃/.

Analízis: C₁₂H₉N₃O₅ /275,22/;

Számított: C 52,37; H 3,29; N 15,27;

Talált: C 52,90; H 3,27; N 14,80

5-Klór-6,7-dihidroxi- és 6,7-diacetoxi-1,4-dihidro-1-etil-
-4-oxo-3-kinolinkarbonsav /89 és 90/

50 %-os kénsavban:

A 86 diazónium-kloridot /3,23 g, 0,01 mol/ 25 ml 50 %-os kénsavban melegítjük 95 °C-on, 12 órán keresztül. Közben a nitrogén fejlődés megszűnik. A reakcióelegyet 200 ml vízbe öntjük, a csapadékot szűrjük, vízzel mossuk.

2,81 g /99 %/ 5-Klór-6,7-dihidroxi-származék /89/ keletkezik, amely 264-7 °C-on olvad.

Fenti 89 vegyületet 40 ml ecetsavanhidridben, 0,75 g /0,009 mol/ nátrium-acetát jelenlétében, 10 órán keresztül melegítjük 95 °C-on. A lehűlt reakcióelegyet 60 ml vízbe öntjük, a csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. A 90 diacetoxi-származék /3 g/ 81,7 %-os hozammal keletkezik, op. 230-5 °C. Acetonból kristályosítva az op. 245-8 °C-ra emelkedik.

IR /KBr/ 1800 /CH₃CO/, 1715 /CO sav/, 1620 /CO/, 1260 /COC/ cm⁻¹; NMR /DMSO-d₆/ 14,95 /b,1H,COOH/, 9,05 /s,1H,C₂H/, 8,05 /s,1H,C₈H/, 4,55 /q,2H,NCH₂/, 2,42 /s,3H,CH₃CO/, 2,38 /s,3H,CH₃CO/, 1,40 /t,3H,CCH₃/;

Analízis: C₁₆H₁₄NO₇Cl /367,75/;

Számított: C 52,26; H 3,84; N 3,81; Cl 9,64;

Talált: C 52,52; H 4,05; N 3,65; Cl 9,53.

Sósavban:

A 86 diazónium kloridot /3,23 g 0,01 mol/ 30 ml sósavban keverjük 110 °C-on 5 órán keresztül. Nitrogén fejlődés figyelhető meg. Lehűlés után 100 ml vízbe öntjük, 50 %-os nátrium-hidroxid oldattal semlegesítjük és a kivált csapadékot szűrjük. A fenti anyaggal azonos 89 5-klór-6,7-dihidrox-származékhoz jutunk 68,1 %-os hozammal /2,5 g/, op. 263-6 °C.

6,7-Diacetoxi-1,4-dihidro-1-etil-4-oxo-3-kinolinkarbonsav
/92/

A 88 diazo-oxidot /2,75 g, 0,01 mol/ 8 ml 50 %-os nátrium-hidroxid oldatban melegítjük 90 °C-on, amíg a nitrogén fejlődés megszűnik /kb. 2 óra/. A lehűlt oldatból sósavas semlegesítésre leváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. A 91 6,7-dihidrox-származékot 66 %-os hozammal /1,65 g/ nyerjük. A nyers terméket 15 ml ecetsavanhidridben, perklórsav jelenlétében keverjük 4 órán keresztül, majd 50 ml

vizbe öntjük. A csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. A 92 6,7-diacetoxi-származék 74,5 %-os hozammal /1,64 g/ képződik, op. 243-6 °C /acetonból/.

IR /KBr/ 1775 /CH₃CO/, 1735 /CO sav/, 1635 /CO/, 1205 /CO/ cm⁻¹. NMR /CDCl₃/ 8,8 /s, 1H, C₂H/, 8,35 /s, 1H, C₅H/, 7,6 /s, 1H, C₈H/, 4,3 /q, 2H, NCH₂/, 2,35 /s, 6H, CH₃CO/, 1,6 /t, 3H, CCH₃/.

Analízis: C₁₆H₁₅NO₇ /333,30/;

Számított: C 57,65; H 4,53; N 4,20;

Talált: C 57,99; H 4,69; N 4,26.

1-Etil-1,4-dihidro-3-karboxi-4-oxo-6,7-metilén-dioxi-kinolin-5-diazónium hidrogén-szulfát /93/

A 30 ml jégecetben szuszpendált 84b amino-oxolinsavhoz /4,14 g, 0,015 mol/ keverés közben nitrozil-szulfátot /7,4 ml, 0,016 mol/ csepegtetünk 30 perc alatt, majd további 2 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. Ez alatt csapadék leválás kezdődik, amit 50 ml éter hozzáadásával teszünk teljessé. Szűrjük, acetonnal mossuk a keletkezett sárga színű 93 vegyületet, amelyet 70 %-os hozammal /4,05g/ nyerünk, op. 143-7 °C.

IR /KBr/ 2230 /N₂/, 1720 /CO sav/, 1640 /CO/, 1285 és 1040 /COC/ cm⁻¹. NMR /CF₃COOH+aceton/ 9,3 /s, 1H, C₂H/, 8,0 /s, 1H, C₈H/, 6,9/s, 2H, OCH₂O/, 4,7 /q, 2H, NCH₂/, 1,7 /t, 3H, CCH₃/.

Analízis: C₁₃H₁₁N₃O₉S /385,21/;

Számított: C 40,53; H 2,85; N 10,90; S 8,32;

Talált: C 39,49; H 2,82; N 11,10; S 8,24.

Azokapcsolás floroglucinnal

A 93 diazónium só /0,39 g, 0,001 mol/ 20 ml acetonnal készült szuszpenziójához 10 ml kevés nátrium-etoxidot tartalmazó etanolban oldott floroglucint /0,13 g, 0,001 mol/ csepegtetünk szobahőfokon. A reakcióelegy színe sötét-vörösre

mélyül. Kb. 15 perc keverés után sósavval megsavanyítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, acetonnal mossuk. A keletkezett azo-vegyület /0,46 g/ jellemző UV /NaOH/ elnyelést mutat λ_{\max} 460 nm-nél.

Azokapcsolás l-naftil-aminnal

A 30 ml száraz nitrometánban oldott 93 diazónium sóhoz /0,19 g, 0,0005 mol/ l-naftil-amint /0,14 g, 0,001 mol/ csepegtetünk. A reakcióelegy színe sötétzöldből mély lilába megy át a 2 órás keverés során. Ezután az oldószer nagyrésztét vákuumban eltávolítjuk, a kikristályosodott azo-vegyületet szűrjük /0,2 g/. UV /MeOH/ 580 nm.

A 93 diazónium hidrogén-szulfát szolvólizise

/i/ Vizben

A 93 diazónium sót 300 ml vízben szobahőfokon keverjük 8 órán keresztül. A hűtésre leváló sárga csapadékot kiszűrve 4,67g /85 %/ 88 diazo-oxidhoz jutunk, op. 259-62 °C.

/ii/ Etanolban

A 93 diazónium sót /1,9 g, 0,005 mol/ 10 ml abs.etanolban melegítjük 80 °C-on nitrogén alatt 20 órán keresztül. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot acetonban szuszpendálva szűrjük. A nyert 1 g anyag a 88 diazo-oxid és az oxolinsav /76c/ 2:1 arányu keveréke az NMR spektrum alapján. A kidesztillált oldószerben a GCMS vizsgálat során acetyl- és formil acetált /M⁺ 118 ill. 104/ mutattunk ki.

/iii/ Dioxánban

A 93 diazónium só t /7,7 g, 0,02 mol/ 40 ml abs.dioxánban melegítjük 80°C -on nitrogén atmoszférában 10 órán át. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk /a desztillátumból paraformaldehid kristályosodik ki/, a maradék vízzel vagy etanollal elkeverve, szűrve, 88 diazo-oxidnak bizonyult.

/iv/ Kénsavban

4-Hidroxi-6,9-dihidro-6-etil-9-oxo-10H-1,3-dioxino/4,5-f/kinolin-8-karbonsav /99/ és 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-5,6,7-trihidroxi-3-kinolinkarbonsav /94/ képződése

A 93 diazónium só t /38,5 g, 0,1 mol/ 30 ml 50 %-os kénsavban melegítjük 90°C -on 3 órán keresztül, mialatt a nitrogén fejlődés megszűnik. A 250 ml acetonnal hígított reakcióelegyet éjszakán át állni hagyjuk, a kivált csapadékot szűrjük, acetonnal mossuk. Halványsárga 19,2 g anyaghoz jutunk, amelyet 60 ml ecetsavanhidridben, pár csepp perklórsav jelenlétében szobahőfokon, 5 órás keveréssel acilezünk. Az oldószer eltávolításával nyert maradékot - amely 99 és 94 acilezett származékának 1:1 arányu keveréke - acetonból ill. kloroformból történő többszöri kristályosítással választjuk szét.

A 99 4-acetoxi-származéka /95/ $287-90^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

IR /KBr/ 1780 / CH_3CO /, 1705 /CO sav/, 1625 /CO/, 1190 és 1080 /COC/ cm^{-1} . NMR /DMSO- d_6 + CDCl_3 / 14,90 /b, 1H, COOH/, 8,90 /s, 1H, C_2H /, 7,70 /s, 1H, C_8H /, 5,60 /s, 2H, OCH_2O /, 5,30 /s, 2H, CH_2O /, 4,55 /q, 2H, NCH_2 /, 2,35 /s, 3H, CH_3CO /, 1,50 /t, 3H, CCH_3 /. MS / M^+ / 333. Analízis: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_7$ /333,24/; Számított: C 57,71; H 4,54; N 4,20; Talált: C 58,03; H 4,60; N 4,32.

A 94 6,7-diacetoxi-származéka 219-23 °C-on olvad.

IR /KBr/ 1790, 1770, /CH₃CO/, 1720 /CO sav/, 1650 /CO/, 1280 és 1200 /COC/ cm⁻¹. NMR /CDCl₃/ 13,3 /s,1H,OH/, 13,2 /s,1H,COOH/, 8,75 /s,1H,C₂H/, 6,95 /s,1H,C₈H/, 4,33 /q,2H,NCH₂/, 2,38 /s,6H,COCH₃/, 1,6 /t,3H,CCH₃/.

MS /M⁺/ 349. Analízis: C₁₆H₁₅NO₈ /349,29/;

Számított: C 55,02; H 4,32; N 4,01;

Talált: C 54,82; H 4,15; N 4,08.

A 99 4-hidroxi- ill. 95 4-acetoxi-dioxinokinolin származékok előállítása a 88 diazo-oxidból

A 15 ml 70 %-os kénsavban oldott 88 diazo-oxidot /2,75 g, 0,01 mol/ 36 %-os vizes formaldehiddel /3,33 g, 0,04 mol/ reagáltatjuk keverés közben 90 °C-on 3 órán keresztül /nitrogén fejlődik/. A reakcióelegyet 100 ml vízbe öntjük, a levált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. Fehér színű, 2,4 g /82 %/ 99 vegyületet kapunk, op. 247-50 °C.

NMR /DMSO-d₆+CDCl₃/ 8,8 /s,1H,C₂H/, 7,2 /s,1H,C₈H/, 5,5 /s,2H,OCH₂O/, 5,4 /s,2H,CH₂O/.

A fenti 99 anyagot /1,45 g/ 15 ml ecetsavanhidridben, perklórsav jelenlétében acilezzük 5 órán keresztül szobahőfokon. Az 50 ml vízbe öntött reakcióelegyből kivált 95 4-acetoxi-származék 279-82 °C-on olvad és azonosnak bizonyult az előbbieken leírt, a 93 diazónium hidrogén-szulfátból szolvólizissal nyert termékkel.

Etil-4-etoxi-9-oxi-1,3-dioxino/4,5-f/kinolin-8-karboxilát /96/

A 4 ml víz és 14 ml kénsav elegyében oldott etil-6-hidroxi-7-etoxi-4-kinolon-3-karboxiláthoz /61a/ szobahőfokon 36 %-os vizes formaldehidet adunk s 50 óráig állni hagyjuk.

Az 50 ml vízzel hígított reakcióelegyből kiváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. Így 5,3 g /83 %/ nyers termékhez jutunk, amelyet tisztítás céljából 15 ml 40 %-os hidrogén-bromidban keverünk szobahőfokon 3 órán keresztül. Az 50 %-os nátrium-hidroxid oldattal semlegesített reakcióelegyből kiszűrt 96 vegyület /4,8 g/ 91 %-os hozammal keletkezik, op. 296-8 °C.

IR /KBr/ 1700 /CO észter/, 1620 /CO/, 1280, 1195 és 1120 /COC/ cm^{-1} . NMR /DMSO- d_6 / 8,3 /s,1H, C_2H /, 7,0 /s,1H, C_8H /, 5,5 /s,2H, OCH_2O /, 5,3 /s,2H, CH_2O /, 4,25 /m,4H, CH_2C /, 1,25 /m,6H, CCH_3 /. Analízis: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ /319,31/;

Számított: C 60,2; H 5,33; N 4,39;

Talált: C 59,87; H 5,43; N 4,27.

Etil-4-etoxi-6-etil-6,9-dihidro-9-oxo-10H-1,3-dioxino/4,5-f/kinolin-8-karboxilát /97/

A 96 etoxi-dioxino-kinolin-észtert /0,64 g, 0,002 mol/ trietil-foszfátban /3 ml, 0,01 mol/, kálium-karbonát /0,27 g, 0,002 mol/ jelenlétében forraljuk 215 °C-on 30 percig. A lehűlt reakcióelegyet 10 ml vízzel hígítjuk, a kivált anyagot szűrjük, vízzel mossuk. Fehér színű 0,5 g 97 vegyülethez jutunk 72 %-os hozammal, op. 162-4 °C.

IR /paraffin/ 1680 /CO észter/, 1630 /CO/, 1280, 1200 és 1125 /COC/ cm^{-1} . NMR /DMSO- d_6 + CDCl_3 / 8,5 /s,1H, C_2H /, 7,0 /s,1H, C_8H /, 5,45 /s,2H, OCH_2O /, 5,3 /s,2H, CH_2O /, 4,5-4,1 /m,6H, CH_2C /, 1,5-1,2 /m,9H, CCH_3 /. Analízis:

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ /347,50/;

Számított: C 62,20; H 6,05; N 4,03;

Talált: C 61,92; H 6,21; N 4,09.

4-Etoxi-6-etil-6,9-dihidro-9-oxo-10H-1,3-dioxino/4,5-f/kino-
lin-8-karbonsav /98/

A 97 észtert /0,35 g, 0,001 mol/ 3 ml hig nátrium-hidroxid oldatban hidrolizáljuk 80 °C-on, amíg a szuszpenzió tiszta oldattá alakul. Hig sósavas savanyításra kiválik a fehér színű termék, amelyet szűrünk, vízzel mosunk. Így 0,3 g /94 %/ 98 vegyülethez jutunk, op. 255-8 °C.
Irod. /201/ op. 259-60 °C.

Ö S S Z E F O G L A L Á S

A CHINOIN Gyógyszergyár egyik kiemelt témájához, a kemo-
terapeutikumok kutatásához kapcsolódva foglalkoztam
4-kinolon-3-karbonsav származékok szintézisével és szer-
kezetvizsgálatával. Elért eredményeim a fejezetek sorrend-
jében az alábbiakban foglalhatók össze:

1. A kinolin-szintézis kiindulási anyagaiként előállított
akrilsavszármazékok lehetséges enamin-imin tautomériáját
spektroszkópiai módszerekkel tanulmányoztuk.

Megállapítottuk, hogy a vegyületek a vizsgált körülmények
között kizárólag enamin formában vannak jelen.

Mértük a geometriai izoméria következtében kialakuló E és Z
izomerek közötti arányt; egy esetben elkülönítettük az
E izomert.

A szén-szén kettős kötés mentén fellépő termikus izomeri-
zációt NMR szinképekkel követve meghatároztuk a koalesz-
cencia hőfokokat, amelyekből az aktiválási szabadentalpia
értékekhez jutottunk.

2. A fenti kiindulási anyagok felhasználásával számos új
vegyületet állítottunk elő a kémiai szerkezet - biológiai
aktivitás közötti összefüggések tanulmányozására.

Szabadalmilag független és gazdaságos eljárásokat dolgoz-
tunk ki a decoquinat /CHINOCOCCIN/ kokcidiosztatikum elő-
állítására és az oxolinsav /GRAMURIN/ bakteriosztatikum
közbenső termékeinek szintézisére.

A szabadalmilag független decoquinat-szintézis kulcsvegyü-
leteként előállított kokcidiosztatikus hatású, új etil-

4,6-dihidroxí-7-etoxi-kinolin-3-karboxilát 6-helyzetű hidroxilcsoportjának alkilezésére általánosítható eljárást dolgoztunk ki.

A megfelelő akrilátokból foszforil-/tri/kloridos ciklizációval a kokcidiosztatikus hatású 6,7-metilén-dioxi-4-klór-kinolin-3-karboxilátokhoz jutottunk, amelyek egyúttal az oxolinsav-szintézis közbelső termékei. Az irodalmi adatokkal szemben igazoltuk, hogy hig lugoldatban csak az észtercsoport hidrolízise következik be, míg sósavas forralás során a 4-helyzetű klóratom is lecserélődik.

Kimutattuk, hogy az etil-2-ciano-3-anilino-akrilátok termikusan ill. foszforil-/tri/kloriddal vagy kénsavval kiváltott ciklizációja 4-kinolon-3-karbonitrilhez vezet, míg polifoszforsavészterben /PPE/ - az irodalmi adatoknak megfelelően - a 3-etoxi-karbonil-4-iminokinolin keletkezik.

3. Az előállított 4-kinolonszármazékok tautóméria viszonyainak a rögzített modellekkel történő összehasonlításra alapuló vizsgálata során a következőket tisztáztuk:

Megállapítottuk, hogy a vegyületek túlnyomórészt keto formában vannak poláris közegben, míg az apoláris környezet a prototróp egyensúlynak az enol szerkezet felé történő elmozdulását eredményezi. Benzol-metanol oldószerkeletben kimutattuk, hogy a tautomer formák izobesztikus ponton keresztül alakulnak egymásba.

Egyszerűbb piridon és kinolon vegyületeknél különböző oldószerekben meghatároztuk a tautomer egyensúlyi állandókat, amelyeket a "Z" polaritási érték függvényében ábrázolva lineáris összefüggést kaptunk a tautóméria viszonyok és az oldószer polaritása között. Ennek révén bármilyen ismert polaritású oldószerben leolvashatóvá vált az adott anyag prototróp egyensúlyi helyzete.

A 4-kinolon-3-karbonsav származékok és rögzített tautomer formák ionizációs konstansainak kimérésével vízben is meghatároztuk a tautomer egyensúlyi állandókat. Megállapítottuk, hogy a 3-ciano-4-kinolon prototróp egyensúlya a 4-kinolonnál is nagyobb mértékben tolódik el az oxo szerkezet javára, míg a 3-etoxi-karbonil-4-kinolon kimutatható mennyiségű enolformát is tartalmaz.

A folyadékban mért adatokkal szemben gázfázisban az új CI/CID/MIKE módszerrel a kinolon-észterek egyértelműen hidroxil-szerkezetűnek bizonyultak, míg a 4-kinolon ebben az esetben is túlnyomóan ketoformában van.

4. A 2. fejezetben leírt 3-kinolinkarbonsav származékok N-alkilezésére laboratóriumi és ipari méretekben egyaránt jól használható és már bevezetésre került trietil-foszfátos etilezési eljárást dolgoztunk ki, amely egyúttal szabadalmi függetlenséget is biztosított olyan fontos új gyógyszer gyártásához, mint az antibakteriális hatású oxolinsav /GRAMURIN/.

Felismertük, hogy trietil-foszfátban a megfelelő akrilátokból az 1-etil-4-oxo-3-kinolinkarbonsavak közvetlenül előállíthatók.

Az alkilezési reakció vizsgálata során kimutattuk, hogy a 4-kinolon típusu vegyületek esetén valójában a kialakuló 4-alkoxi-kinolin és a belőle képződő kvaternersó, mint alkilátvivő katalizátor közötti kölcsönhatásról van szó; az alkilezés autokatalízis eredménye.

Elsőként bizonyítottuk piridon típusu vegyületek esetén a kvaternersó közvetlen képződését.

Savmegkötő jelenlétében, amennyiben a bázis lágy elektrofil Ag^+ jelent, a fenti reakcióút érvényesül. Kemény elektrofil K^+ viszont a közvetlen N-alkileződést segíti

elő, ami a reakció meggyorsulásával jár. A 4-klór-kinolin a 4-kinolonnál leírt kvaternersó képződésén keresztül alakul át N-alkil-4-kinolonná.

Összehasonlító vizsgálatokat végeztünk 4-piridonokkal és más rövid szénláncu trialkil-foszfátokkal is. Az eredmények arra mutatnak, hogy a javasolt mechanizmus általánosítható ezeknél.

5. Az előzőekben ismertetett kinolonkarbonsavakból számos új származékot állítottunk elő, amelyek szerkezet - hatás összefüggések vizsgálatára is módot nyújtottak. A sorozat kiemelkedő képviselője a kiváló antibakteriális hatású 5-amino-oxolinsav, aminek diazotálása érdekes, újszerű reakciók sorát nyitotta meg.

Megállapítottuk, hogy az egyébként stabilis 6,7-metilén-dioxi gyűrű felnyílása minden esetben megelőzi a diazóniumcsoport szolvólizisét, s a képződő anyag diazo-oxid formában stabilizálódik.

Igazoltuk, hogy a metilén-dioxi csoport formaldehidként hasad le.

Kimutattuk, hogy a diazónium klorid hidrolizise a megfelelő 5-hidroxi származék helyett a halo-dediazonálás és gyűrű-felnyílás révén kialakuló 5-klór-6,7-dihidroxi-kinolon vegyülethez vezet.

A diazónium szulfát hidrolizise során viszont a metilén-dioxi helyettesítő leszakadásakor felszabaduló formaldehid egy új, 5,6-m-dioxino szubsztituenst tartalmazó kinolonszármazékot alakít ki, amely a diazo-oxid és formaldehid reakciójával is előállítható.

I R O D A L O M

1. Barton, N., Crowther, A.F., Hepworth, W., Richardson, D.N. és Driver, G.W.:
830832 sz. angol szabadalom /1960 III. 23/
2. Gilis, P.M. és Haemers, A.:
Drugs Exptl.Clin.Res. 5 287 /1979/
3. Spencer, C.F., Engle, A., Yu, C.N., Finch, R.C.,
Watson, E.J., Ebetino, F.F. és Johnson, C.A.:
J.Med.Chem. 9 934 /1966/
4. The Chemistry of Heterocyclic Compounds Vol 32,
Quinolines Part I., John Wiley and Sons, London, 1978
5. Camps, R.: Ber. 34 2703 /1901/
6. Niementowski, St. v.: Ber. 27 1394 /1894/
7. Niementowski, St. v.: Ber. 38 2044 /1905/
8. Gabriel, S. és Gerhard, W.: Ber. 54 1613 /1921/
9. Leshner, G.Y., Fröhlich, E.J., Gruett, M.D.,
Bailey, J.H. és Brundage, R.P.:
J.Med.Pharm.Chem. 5 1063 /1962/
10. McClusky, K.L.: J.Amer.Chem.Soc. 44 1573 /1922/
11. Coutts, R.T. és Wibberley, D.G.:
J.Chem.Soc. 1962 2518
12. Loudon, J.D. és Wellings, I.: J.Chem.Soc. 1960 3470
13. Bischoff, C.A.: a. Ber. 22 386 /1889/
b. Justus Liebigs Ann.Chem. 251 360 /1889/
14. Koller, G.: Ber. 60 1108 /1927/
15. Lutz, R.E., Ashburn, G., Freek, J.A., Jordan, R.H.,
Leake, N.H., Martin, T.A., Rowlett, R.J. és Wilson,
J.W.: J.Amer.Chem.Soc. 68 1285 /1946/

16. Merour, J.Y. és Tatibouet, F.: Synthesis 1978 698
17. Okumura, K., Inoue, K., Tomie, M., Adachi, T. és Kondo, K.: 74010520 sz. japán szabadalom /1969 II. 19/
18. Okumura, K., Inoue, K., Tomie, M., Adachi, T. és Kondo, K.: 74010519 sz. japán szabadalom /1969 II. 19/
19. Just, F.: Ber. 18 2632 /1885/
20. Just, F.: Ber. 19 1462 /1886/
21. Seka, R. és Fuchs, W.: Monatsh. 57 52 /1931/
22. Elderfield, R.C., Gensler, W.J., Bembry, T.H., Kremer, C.B., Head, J.D., Brody, F. és Frohardt, R.: J.Amer.Chem.Soc. 68 1272 /1946/
23. Shah, R.C. és Heeramanek, V.R.: J.Chem.Soc. 1936 428
24. Conrad, M. és Limpach, L.: Ber. 20 944 /1887/
25. Limpach, L.: Ber. 64 969 /1931/
26. Gould, R.G. és Jacobs, W.A.: J.Amer.Chem.Soc. 61 2890 /1939/
27. Claisen, L.: Justus Liebigs Ann.Chem. 297 75 /1897/
28. Conrad, M. és Limpach, L.: Ber. 21 1975 /1888/
29. Schofield, K. és Simpson, J.C.: J.Chem.Soc. 1946 1033
30. Duffin, G.F. és Kendall, J.D.: J.Chem.Soc. 1948 893
31. Price, C.C. és Roberts, R.M.: J.Amer.Chem.Soc. 68 1204 /1946/
32. Tarbell, D.S.: J.Amer.Chem.Soc. 68 1277 /1946/
33. Biekert, E. és Schäfer, W.: Chem.Ber. 93 642 /1960/

34. Riegel, B., Lappin, G.R., Adelson, B.H., Jackson, R.I., Albisetti C.J., Dodson, R.M. és Baker, R.H.:
J.Amer.Chem.Soc. 68 1264 /1946/
35. Lauer, W.M., Arnold, R.T., Tiffany, B. és Tinker, J.:
J.Amer.Chem.Soc. 68 1268 /1946/
36. Price, C.C., Leonard, N.J. és Herbrandson, H.F.:
J.Amer.Chem.Soc. 68 1251 /1946/
37. Brederick, H., Effenberger, F., Botsch, H. és Rehn, H.:
Chem.Ber. 98 1081 /1965/
38. Dains, F.B.: Ber. 35 2496 /1902/
39. Price, C.C. és Roberts, R.M.:
J.Amer.Chem.Soc. 68 1255 /1946/
40. Snyder, H.R. és Jones, R.E.:
J.Amer.Chem.Soc. 68 1253 /1946/
41. Egri J., Halmos J. és Rákóczi J.:
Acta Chim. Hung. 74 351 /1972/
42. Pesson, M., de Lajudie, P. és Richer, D.:
C.R.Acad.Sci.Ser.D. 274 1583 /1972/
43. Elderfield, R.C.: Heterocyclic Compounds 4, 6. oldal
John Wiley and Sons, New York, 1952
44. Albrecht. R.: Progress in Drug Research 21 9 /1977/
45. Minami, S., Matsumoto, J., Sugita, M., Shimizu, M,
Takase, J. és Nakamura, S.:
751111080 sz. japán szabadalom /1974 II. 23/
46. Biere, H. és Seelen, H.:
Justus Liebigs Ann.Chem. 1976 1972
47. Mitscher, L.A., Gracey, H.E., Clark, G.W. és Suzuki, T.:
J.Med.Chem. 21 485 /1978/
48. Dudek, G. és Holm, R.H.:
J.Amer.Chem.Soc. 83 2099 /1961/ és 84 2691 /1962/

49. Lamant, M., Guignard, A. és Riobé, O.:
Bull.Soc.Chim. France 1964 1606
50. Cook, A.G.: Enamines 343. oldal,
Marcel Dekker, New York, 1969
51. Potapov, V.M., Trofimov, F.A. és Terentjev, A.P.:
Zs.Obscs.Kim. 31 3344 /1961/
52. Schad, H.P.: Helv.Chim.Acta 36 1117 /1955/
53. Dudek, G.O. és Volpp, G.P.:
J.Amer.Chem.Soc. 85 2697 /1963/
54. McMullen, C.H. és Stirling, C.J.:
J.Chem.Soc. /B/ 1966 1217
55. Shvo, Y., Taylor, E.C. és Bartulin, J.:
Tetrahedron Letters 1967 3259
56. Shvo, Y. és Shanan-Atidi, H.:
J.Amer.Chem.Soc. 91 6683 és 6689 /1969/
57. Shvo, Y. és Belsky, I.: Tetrahedron 25 4649 /1969/
58. Shmueli, U., Shanan-Atidi, H., Horwitz, H. és
Shvo, Y.: J.Chem.Soc. Perkin II. 1973 657
59. Kessler, H.: Angew.Chem. 82 237 /1970/
60. Kalinowski, H.O. és Kessler, H.:
Topics in Stereochemistry 7 295 /1972/
61. Gutowsky, H.S. és Holm, C.H.:
J.Chem.Phys. 25 1228 /1956/
62. Knippel, M., Knippel, E., Michalik, M., Kelling, H.
és Kristen, H.: Z.Chem. 15 402 /1975/
63. Bottomley, W., Phillips, J.N. és Wilson, J.G.:
Tetrahedron Letters 1967 2957
64. Gomez Sanchez, A., Borrachero, P. és Bellanato, J.:
An.Quim. 70 1186 /1974/; C.A. 83 192041x /1975/

65. Bellanato, J., Gomez Sanchez, A. és Borrachero, P.:
An.Quim. 72 876 /1976/; C.A. 87 174998t /1977/
66. Hayashi, T., Hori, I., Baba, H. és Midorikawa, H.:
Bull.Chem.Soc. Japan 40 2160 /1967/
67. Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A.R. és Linda, P.:
Adv. Heterocyclic Chem. Suppl.1. 87. oldal /1976/
68. Ewing, G.W. és Steck, E.A.:
J.Amer.Chem.Soc. 68 2181 /1946/
69. Steck, E.A., Ewing, G.W. és Nachod, F.C.:
J.Amer.Chem.Soc. 71 238 /1949/
70. Tucker, G.F. és Irvin, J.L.:
J.Amer.Chem.Soc. 73 1923 /1951/
71. Hearn, J.M., Morton, R.A. és Simpson, J.C.:
J.Chem.Soc. 1951 3318
72. Mason, S.F.: J.Chem.Soc. 1957 4874
73. Mason, S.F.: J.Chem.Soc. 1958 674
74. Katritzky, A.R. és Lagowski, J.M.:
Adv. Heterocyclic Chem. 1 347 /1963/
75. Bean, G.P., Cook, M.J., Dand, T.M., Katritzky, A.R.
és Lea, J.R.: J.Chem.Soc. /B/ 1971 2339
76. Kay, I.T. és Taylor, P.J.: J.Chem.Soc. /C/ 1968 2656
77. Baker, B.R. és Bramhall, R.R.:
J.Med.Chem. 15 230 /1972/
78. Beak, P. és Fry, F.S.:
J.Amer.Chem.Soc. 95 1700 /1973/
79. Maquestiau, A., van Haverbeke, Y., de Meyer, C.,
Katritzky, A.R., Cook, M.J. és Page, A.D.:
Can.J.Chem. 53 490 /1975/

80. Beak, P., Fry, F.S., Lee, J. és Steele, F.:
J.Amer.Chem.Soc. 98 171 /1976/
81. Beak, P., Covington, J.B. és Smith, S.G.:
J.Amer.Chem.Soc. 98 8284 /1976/
82. Bensaude, O., Chevrier, M. és Dubois, J.E.:
a. J.Amer.Chem.Soc. 100 7055 /1978/
b. J.Amer.Chem.Soc. 101 2423 /1979/
83. Beak, P. és Covington, J.B.:
J.Amer.Chem.Soc. 100 3961 /1978/
84. Bensaude, O., Chevrier, M. és Dubois, J.E.:
Tetrahedron Letters 1978 2221
85. Bensaude, O., Chevrier, M. és Dubois, J.E.:
J.Chem.Soc. Perkin II. 1980 620
86. Beak, P., Covington, J.B. és Zeigler J.M.:
J.Org.Chem. 43 177 /1978/
87. Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A.R. és Linda, P.:
Adv. Heterocyclic Chem. Suppl. 1. 12. oldal /1976/
88. Carriere, M.E.: Ann.Chim. 17 38 /1922/
89. McCorkindale, N.J.: Tetrahedron 14 223 /1961/
90. Kessler, H.: Angew.Chem. 82 237 /1970/
91. Taft, R.W.: J.Amer.Chem.Soc. 79 1045 /1957/
92. Frank J., Dvortsák P., Horváth G., Mészáros Z. és
Tóth G.: Acta Chim. Hung. 89 91 /1976/
93. Heindel, N.D., Kennewell, P.D. és Fish, V.B.:
J.Het.Chem. 6 77 /1969/
94. Kaminsky, D., Paterson, E. és Meltzer, R.J.:
3287458 sz. USA szabadalom /1966 IV. 27/

95. Ball, S.J., Davis, M., Hodgson, J.N., Lucas, J.M.S.,
Parnell, E.W., Sharp, B.W. és Warburton, D.:
Chem.Ind. 1968 56
96. Davis, M., Parnell, E.W., Sharp, B.W. és Warburton, D.:
155695 sz. magyar szabadalom /1967 V. 12/
97. Frank J., Mészáros Z., Dózsa I., Kelemen A. és
Somfai E.: 167572 sz. magyar szabadalom /1973 VIII. 28/
98. Frank J., Mészáros Z., Dózsa I., Kelemen A. és
Somfai E.: 167573 sz. magyar szabadalom /1973 VIII. 28/
99. Frank J., Mészáros Z., Dózsa I., Kelemen A. és
Somfai E.: 167571 sz. magyar szabadalom /1973 VIII. 28/
100. Frank J., Mészáros Z., Szentmiklósi P., Kelemen A. és
Dózsa I.: 168607 sz. magyar szabadalom /1972 IX. 22/
101. Mészáros Z., Szentmiklósi P., Frank J., Császár J. és
Körmöczy Gy.: 158070 sz. magyar szabadalom /1969 IV.26/
102. Kaminsky, D., Paterson, E. és Meltzer, R.I.:
3509257 sz. USA szabadalom /1967 VII. 20/
103. Agui, H., Mitani, T., Nakashita, M. és Nakagome, T.:
J.Het.Chem. 8 357 /1971/
104. Okumura, K., Adachi, T., Tomie, M., Kondo, K. és
Inoue, J.: J.Chem.Soc. Perkin I. 1972 173
105. Huisgen, R., Herbig, K., Siegl, A. és Huber, H.:
Chem.Ber. 99 2526 /1966/
106. Gronneberg, T. és Undheim, K.:
Org.Mass.Spectrom. 6 823 /1972/
107. Maquestiau, A., van Haverbeke, Y., de Meyer, C.,
Katritzky, A.R. és Frank J.:
Bull.Soc.Chim. Belg. 84 465 /1975/
108. Jones, R.A. és Katritzky, A.R.:
J.Chem.Soc. 1958 3610

109. Theissling, C.B. és Nibbering, N.M.M.:
Tetrahedron Letters 1977 1777
110. Gordon, A. és Katritzky, A.R.:
Tetrahedron Letters 1968 2767
111. Katritzky, A.R.: Chimia 24 134 /1970/
112. Specker, H. és Gawrosch, H.: Ber. 75 1338 /1942/
113. Van der Plas, H.C. és den Hertog, H.J.:
Tetrahedron Letters 1960 13
114. Ross, I.G.: J.Chem.Soc. 1951 1374
115. Frank J. és Katritzky, A.R.:
J.Chem.Soc. Perkin II. 1976 1428
116. Landquist, J.K.: J.Chem.Soc. 1951 1038
117. Mason, S.F.: J.Chem.Soc. 1957 5010
118. Bellingham, P., Johnson, C.D. és Katritzky, A.R.:
J.Chem.Soc. /B/ 1968 866
119. Albert, A. és Phillips, J.N.: J.Chem.Soc. 1956 1294
120. Reichardt, C.: Angew.Chem. Int.Ed. 18 98 /1979/
121. Kosower, E.M.: J.Amer.Chem.Soc. 80 3253 /1958/
122. Dimroth, K., Reichardt, C., Siepmann, T. és
Bohlmann, F.: Justus Liebigs Ann.Chem. 661 1 /1963/
123. Katritzky, A.R., Ellison, J., Frank J. és Mészáros Z.:
Recl.Trav.Chim. - közlés alatt
124. Maquestiau, A., van Haverbeke, Y., Flammang, R.,
Misprouve, H., Katritzky, A.R., Ellison, J.,
Frank J. és Mészáros Z.:
a. J.Chem.Soc. Chem.Comm. 1979 888 és
b. Bull.Soc.Chim. Belg. 88 395 /1979/

125. Noller, C.R. és Dutton, G.R.:
J.Amer.Chem.Soc. 55 424 /1933/
126. Toy, A.D.: J.Amer.Chem.Soc. 66 499 /1944/
127. Zemplén G., Dőry I., Harsányi K. és Schügerl K.:
Magy.Kém.Folyóirat 58 161 /1952/
128. Billman, J.H., Radike, A. és Munday, B.W.:
J.Amer.Chem.Soc. 64 2977 /1942/
129. Thomas, D.G., Billman, J.H. és Davis, C.E.:
J.Amer.Chem.Soc. 68 895 /1946/
130. Fletcher, T.L., Taylor, M.E. és Dahl, A.W.:
J.Org.Chem. 20 1021 /1955/
131. Pan, H.L. és Fletcher, T.L.: J.Org.Chem. 27 3639 /1962/
132. Rueggeberg, W.H. és Chernack, J.:
J.Amer.Chem.Soc. 70 1802 /1948/
133. Mészáros Z., Kovács G., Szentmiklósi P. és
Czibula I.: 153292 sz. magyar szabadalom /1965 VI. 23/
134. Kaminsky, D. és Meltzer, R.I.:
J.Med.Chem. 11 160 /1968/
135. Mészáros Z., Szentmiklósi P., Frank J., Császár J. és
Körmöczy Gy.: 158069 sz. magyar szabadalom /1969 IV.26/
136. Frank J. és Mészáros Z.:
167910 sz. magyar szabadalom /1972 XI. 22/
137. Mészáros Z., Szentmiklósi P., Frank J., Császár J. és
Körmöczy Gy.: 158071 sz. magyar szabadalom /1969 IV.26/
138. Mészáros Z., Szentmiklósi P., Frank J., Császár J. és
Körmöczy Gy.: 158068 sz. magyar szabadalom /1969 IV.26/
139. Harris, N.D.: 740032 sz. belga szabadalom /1969 X. 9/

140. Yamauchi, K. és Kinoshita, M.:
a. J.Chem.Soc. Perkin I. 1973 391 és 2506
b. J.Chem.Soc. Perkin I. 1978 762
141. Yamauchi, K., Hayashi, M. és Kinoshita, M.:
a. J.Org.Chem. 40 385 /1975/
b. Bull.Chem.Soc. Japan 53 277 /1980/
142. Tanabe, T., Yamauchi, K. és Kinoshita, M.:
a. Bull.Chem.Soc. Japan 49 3224 /1976/
b. Bull.Chem.Soc. Japan 50 3021 /1977/
c. Bull.Chem.Soc. Japan 52 3121 /1979/
143. Yamauchi, K., Tanabe, T. és Kinoshita, M.:
J.Org.Chem. 41 3691 /1976/
144. Frank J., Mészáros Z., Kömives T., Márton A.F. és Dutka F.:
a. Tetrahedron Letters 1977 4545
b. J.Chem.Soc. Perkin II. 1980 401
145. Clark, V.M. és Todd, A.R.: J.Chem.Soc. 1950 2023
146. Thuong, N.T.: Bull.Soc.Chim. France 1971 928
147. Hilgetag, G. és Teichmann, H.:
Angew.Chem. 77 1001 /1965/
148. Gramstad, T. és Becker, E.D.:
J.Mol.Structure 5 253 /1970/
149. Beak, P. és Lee, J.: J.Org.Chem. 40 147 /1975/
150. Beak, P.: Acc.Chem.Res. 10 186 /1977/
151. Beak, P., Bonham, J. és Lee, J.T.:
J.Amer.Chem.Soc. 90 1569 /1968/
152. Challis, B.C. és Frenkel, A.D.:
a. J.Chem.Soc. Chem.Comm. 1972 303
b. J.Chem.Soc. Perkin II. 1978 192
153. Dutka F., Kömives T. és Márton A.F.:
Kutatási Jelentés 1977

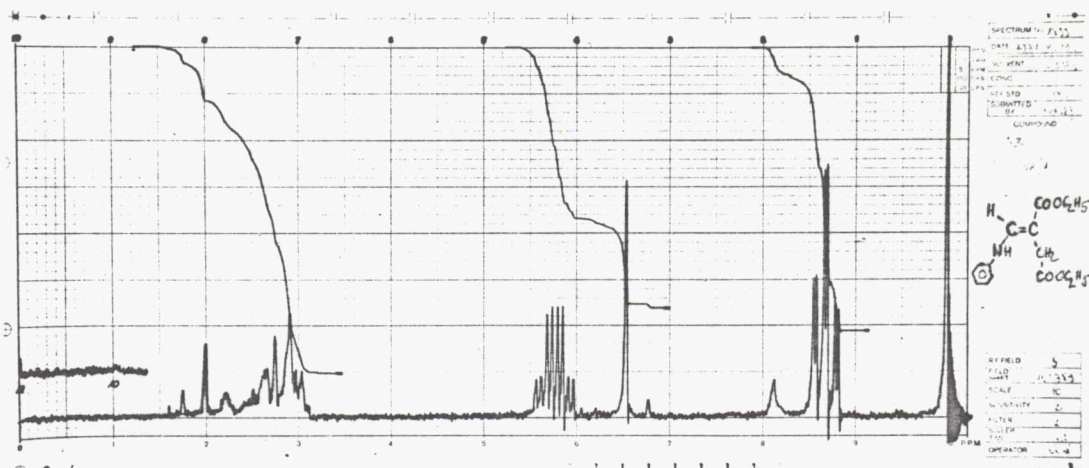
154. Tosato, M.L., Soccorsi, L., Cignitti, M. és Paoloni, L.: Tetrahedron 29 1339 /1973/
155. Kornblum, N., Smiley, R.A., Blackwood, R.K. és Iffland, C.: J.Amer.Chem.Soc. 77 6269 /1955/
156. Barlin, G.B. és Benbow, J.A.: J.Chem.Soc. Perkin II. 1975 298
157. O'Leary, M.H. és Stach, R.W.: J.Org.Chem. 37 1491 /1972/
158. Jentzsch, R. és Fischer, G.W.: J.Prakt.Chem. 316 249 /1974/
159. Pearson, R.G.: J.Chem.Ed. 45 581 és 643 /1968/
160. Klopman, G.: Chemical Reactivity and Reaction Paths, 68. oldal, J. Wiley and Sons, New York, 1974
161. Gompper, R. és Wagner, H.K.: Angew.Chem. 88 389 /1976/
162. Soussy, C.J., Thibault, M., Kitzis, M.D.; Acar, J.F., Duval J. és Chabbert, Y.A.: Ann.Microbiol. 128B 19 /1977/
163. Edelson, J., Davison, C. és Benziger, D.P.: Drug Metab.Res. 6 105 /1977/
164. Rufer, C., Kessler, H.J. és Schwarz, K.: Eur.J.Med.Chem. - Chim.Ther. 12 27 /1977/
165. Albrecht, R.: Eur.J.Med.Chem. - Chim.Ther. 12 231 /1977/
166. Strehlke, P.: Eur.J.Med.Chem. - Chim.Ther. 12 541 /1977/
167. Heindl, J., Kelm, H.W., Dogs, E., Seeger, A. és Herrmann, C.: Eur.J.Med.Chem. - Chim.Ther. 12 549 /1977/
168. Agui, H., Mitani, T., Izawa, A., Komatsu, T. és Nakagome, T.: J.Med.Chem. 20 791 /1977/

169. Lee, K.T.: 851700 sz. belga szabadalom /1977 II. 22/
170. Sumitomo Chem. Co.:
7742096 sz. japán szabadalom /1976 V. 19/
171. Lee, K.T.: 4086236 sz. USA szabadalom /1976 XII. 6/
172. Nakagome, T., Agui, H., Nakatsuka, I., Mitani, T.,
Nakashita, M., Komatsu, T., Izawa, A. és Eda, Y.:
7231997 sz. japán szabadalom /1971 IV. 5/
173. Nakagome, T., Agui, H., Nakatsuka, I., Mitani, T.,
Nakashita, M., Komatsu, T., Izawa, A. és Eda, Y.:
7231998 sz. japán szabadalom /1971 IV. 5/
174. Sumitomo Chem. Co.:
7397899 sz. japán szabadalom /1972 III. 24/
175. Agui, H. és Nakagome, T.: J.Het.Chem. 13 765 /1976/
176. Heindel, N.D., Ohnmacht, C.J., Molnár, J. és
Kennewell, P.D.: J.Chem.Soc. /C/ 1969 1369
177. Agui, H., Komatsu, T. és Nakagome, T.:
J.Het.Chem. 12 557 /1975/
178. Frank J., Mészáros Z. és Kovács V.:
170681 sz. magyar szabadalom /1974 VI. 25/
179. Ujváry Gy.: Vizsgálati jelentés /1970/
180. Frank J. és Rákóczy P.:
Eur.J.Med.Chem. - Chim.Ther. 14 61 /1979/
181. Agui, H., Mitani, T., Nakashita, M., Nakagome, T.,
Komatsu, T., Izawa, A. és Eda, Y.:
7397879 sz. japán szabadalom /1972 III. 22/
182. Agui, H., Mitani, T., Nakashita, M., Nakagome, T.,
Komatsu, T., Izawa, A. és Eda, Y.:
7397880 sz. japán szabadalom /1972 III. 22/

183. Czugler M., Argay Gy., Frank J., Mészáros Z.,
Kutschabsky, L. és Reck, G.:
Acta Cryst. B32 3124 /1976/
184. Briggs, L.H., Colebrook, L.D., Fales, H.M. és
Wildman, W.C.: Anal.Chem. 29 904 /1957/
185. Patai, S.: The chemistry of diazonium and diazo
groups I., 128. oldal, John Wiley and Sons,
New York, 1978
186. Zollinger, H.: Angew.Chem. Int.Ed. 17 141 /1978/
187. Hendrickson, J.B., Cram, D.J. és Hammond, G.S.:
Organic Chemistry 3.Ed., 546. oldal, McGraw-Hill,
Tokyo, 1970
188. Meerwein, H., Allendörfer, H., Beekmann, P.,
Kunert, F., Morschel, H., Pawellek, F. és
Wunderlich, K.: Angew.Chem. 70 211 /1958/
189. Kaslow, C.E. és Raymond, S.:
J.Amer.Chem.Soc. 70 3912 /1948/
190. Katritzky, A.R., Ellison, J., Frank J., Rákóczy P.,
Radics L. és Gács-Baitz E.:
Org.Mag.Res. - közlés alatt
191. Frank J., Rákóczy P., Radics L. és Gács-Baitz E.:
J.Het.Chem. - közlés alatt
192. Mitscher, L.A., Flynn, D.L., Gracey, H.E. és
Drake, S.D.: J.Med.Chem. 22 1354 /1979/
193. Takagishi, I., Hashida, Y. és Matsui, K.:
Bull.Chem.Soc. Japan 52 2635 /1979/
194. Borsche, W. és Berkhout, A.D.:
Justus Liebigs Ann.Chem. 330 82 /1903/
195. March, J.: Adv.Org.Chem., 2.Ed., 660. oldal,
McGraw-Hill, Tokyo, 1977

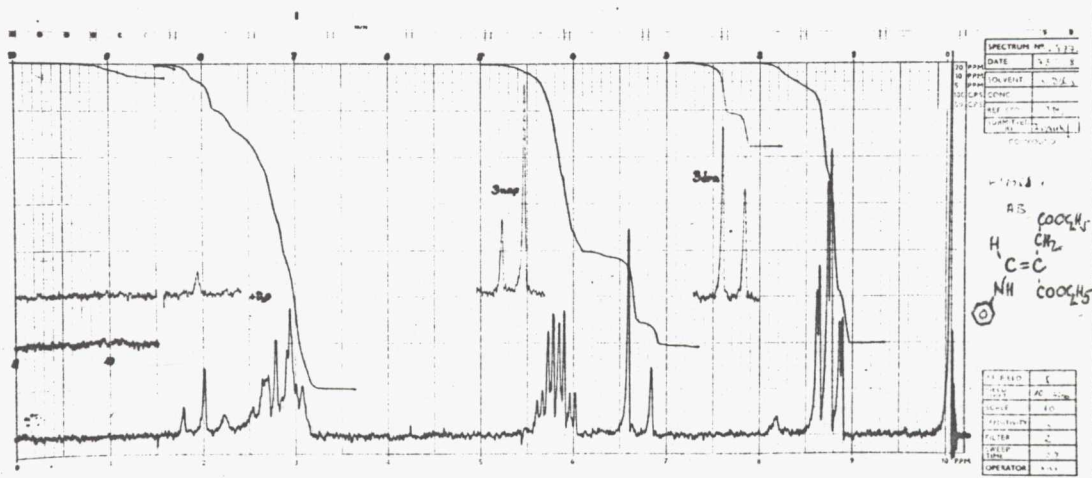
196. Andersag, H.: 748540 sz. német szabadalom /1941 IV.4/
197. Markees, D.G.: J.Org.Chem. 31 4253 /1966/
198. Nakagome, T., Agui, H., Mitani, T. és Nakashita, M.:
2103805 sz. német szabadalom /1971 I. 27/
199. Albert, A. és Serjeant, E.P.:
Determination of Ionization Constants, 2.Ed., 44. oldal
Chapman and Hall, London, 1971
200. Nakanishi, M., Yokobe, T. és Tsuda, A.:
6910549 sz. japán szabadalom /1969 V. 16/
201. Antoine, M., Chabassier, S., Geiger, S.,
Le Blevec, J., Le Coent, J., Pesson, M., Richer, D.,
Horvath, E., De Lajudie, M., Patte, S. és
Pradeau, B.: Chim.Ther. 7 434 /1972/

1. sz. M E L L É K L E T



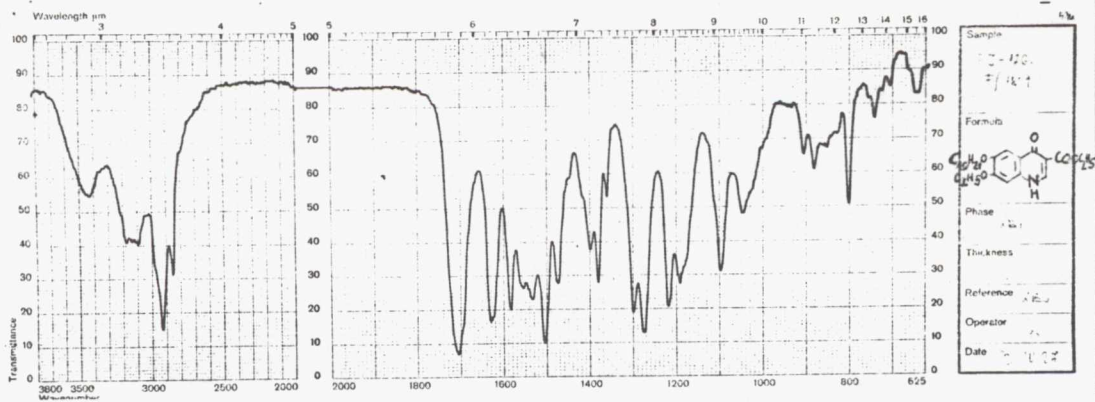
1.3. ábra

59a NMR szinképe CDCl_3 oldószerben
/E geometriai izomer/



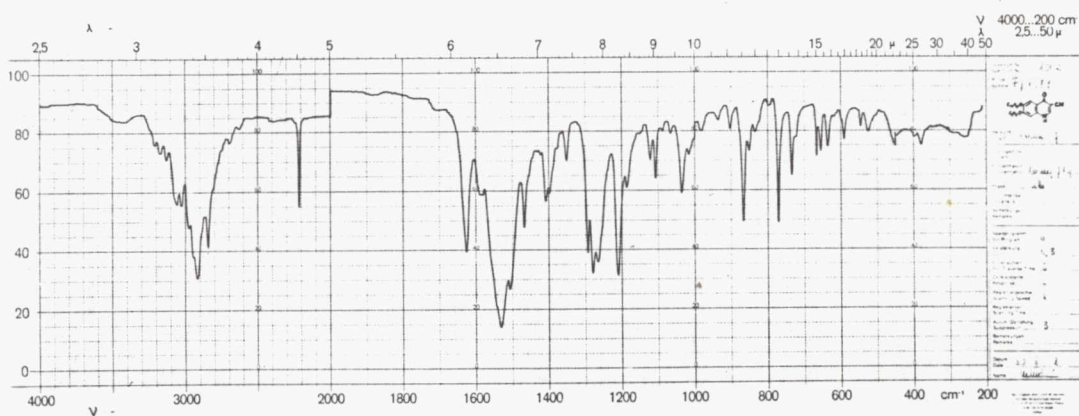
1.4. ábra

59a NMR szinképe CDCl_3 oldószerben
/ CH_2 szignál 3 órai és 3 napi állás után is feltüntetve/



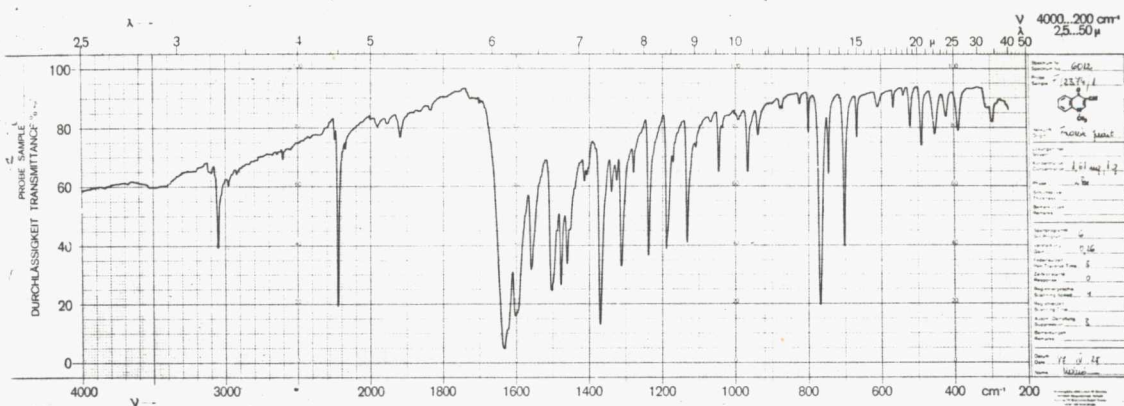
1.5. ábra

A decoquinat /61e/ IR szinképe KBr pasztillában



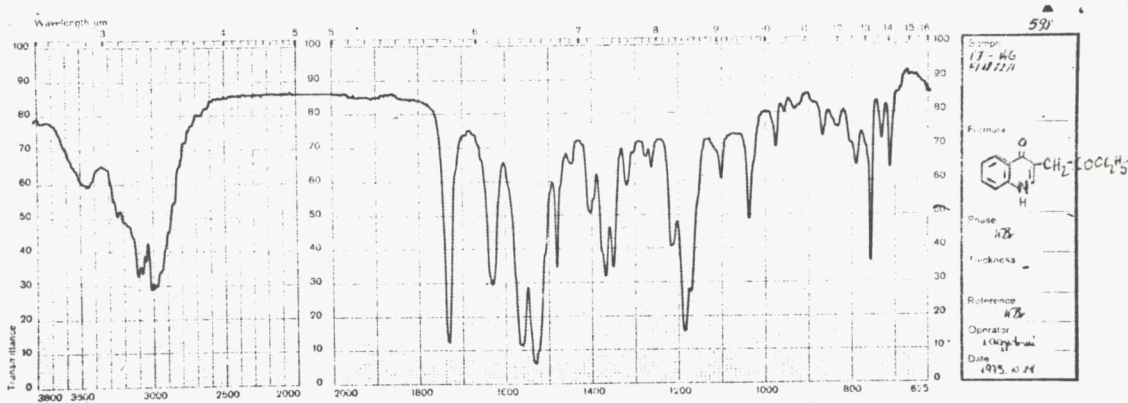
1.6. ábra

64b IR szinképe KBr pasztillában



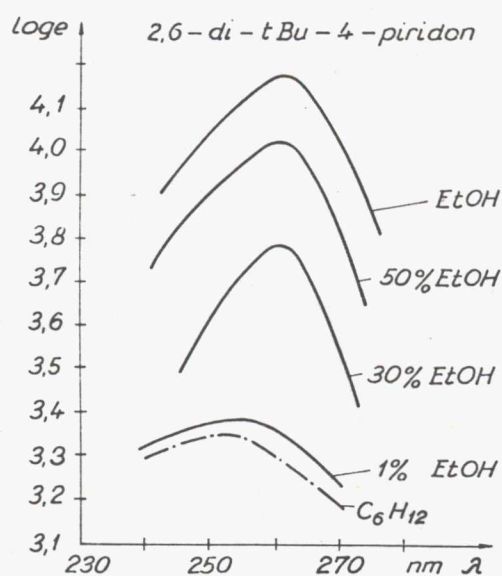
1.7. ábra

66 IR szinképe KBr pasztillában



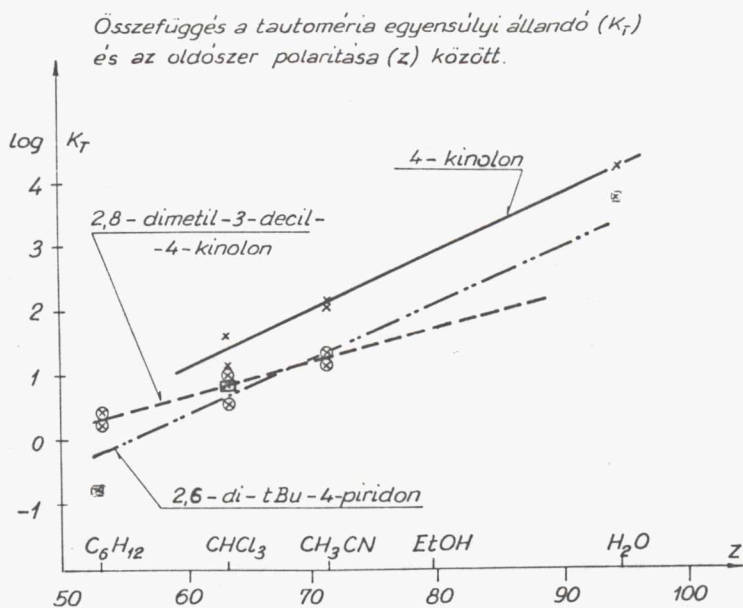
1.8. ábra

67a IR szinképe KBr pasztillában



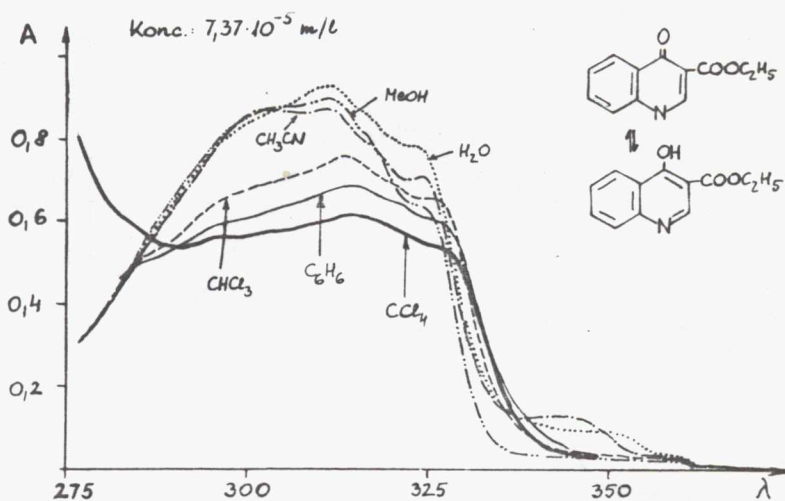
1.9. ábra

69 UV spektruma különböző összetételű ciklohexán : etanol oldószerpárban



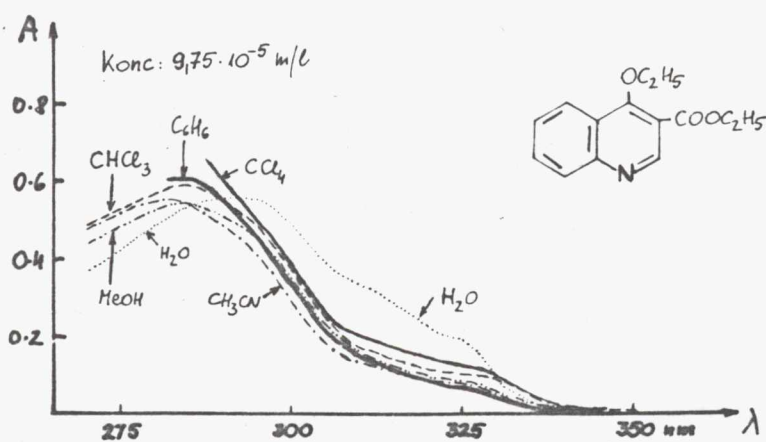
1.10. ábra

Összefüggés a tautomer egyensúlyi állandó $/K_T/$ és az oldószer polaritása $/Z/$ között



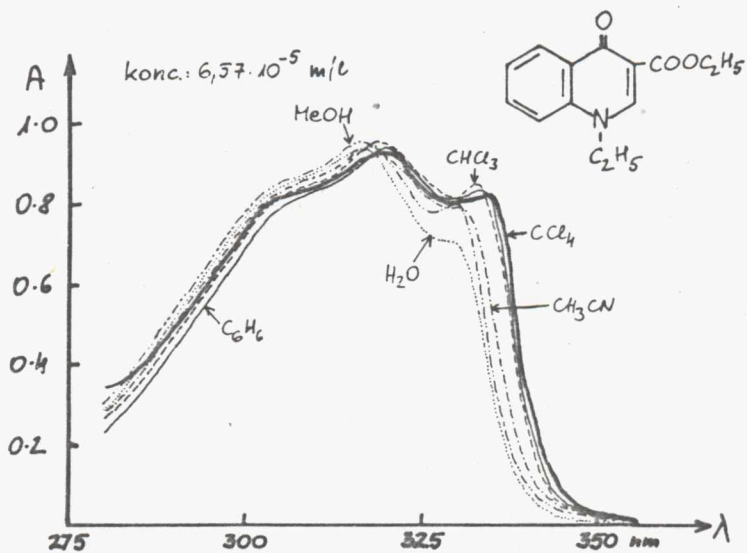
1.11. ábra

71a UV szinképe különböző polaritású oldószerekben



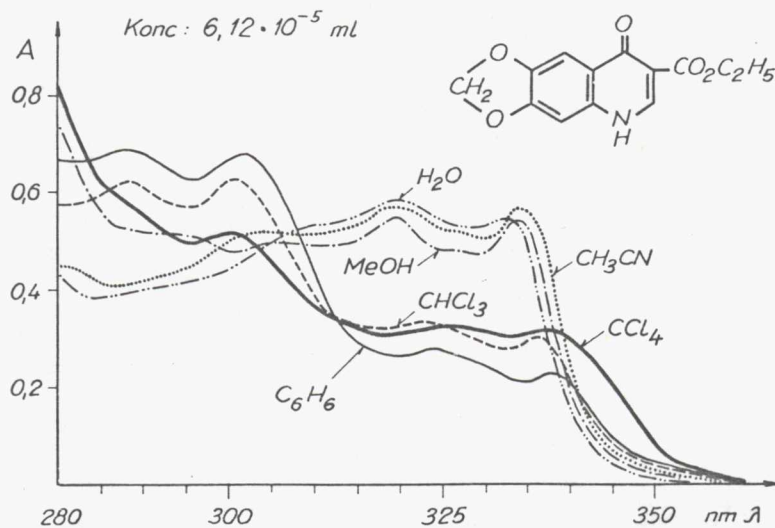
1.12. ábra

72a UV szinképe különböző polaritású oldószerekben



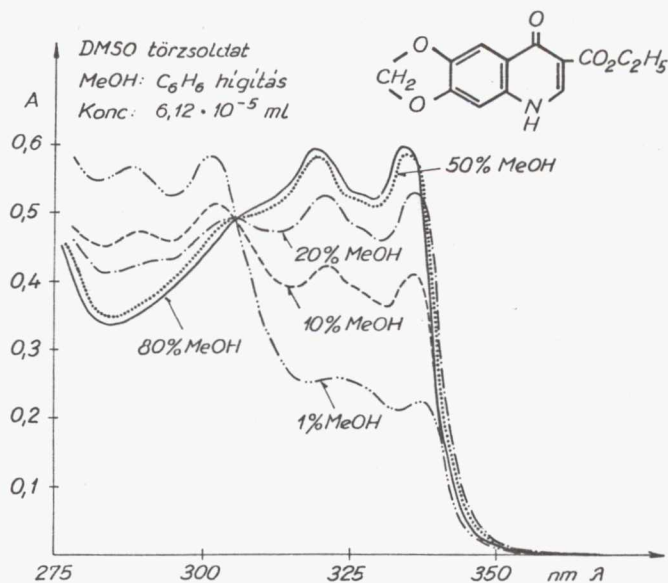
1.13. ábra

73a UV szinképe különböző polaritású oldószerekben



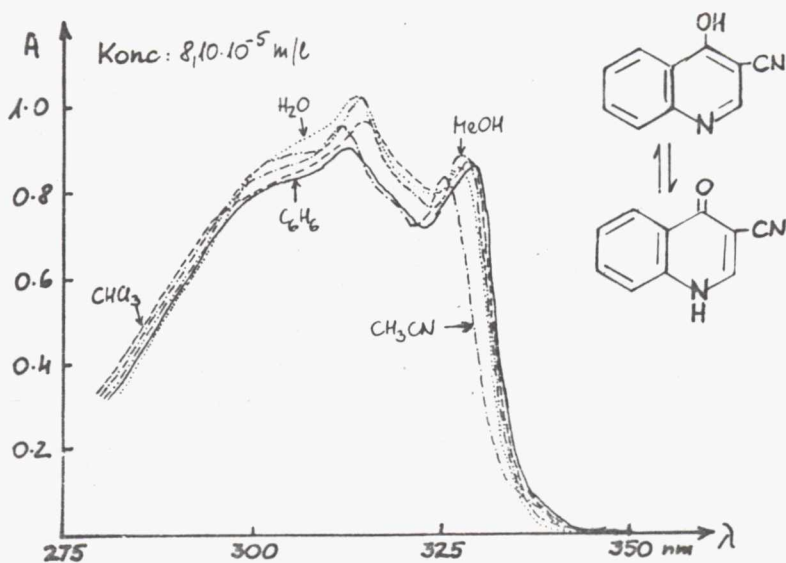
1.14. ábra

71b UV szinképe különböző polaritású oldószerekben



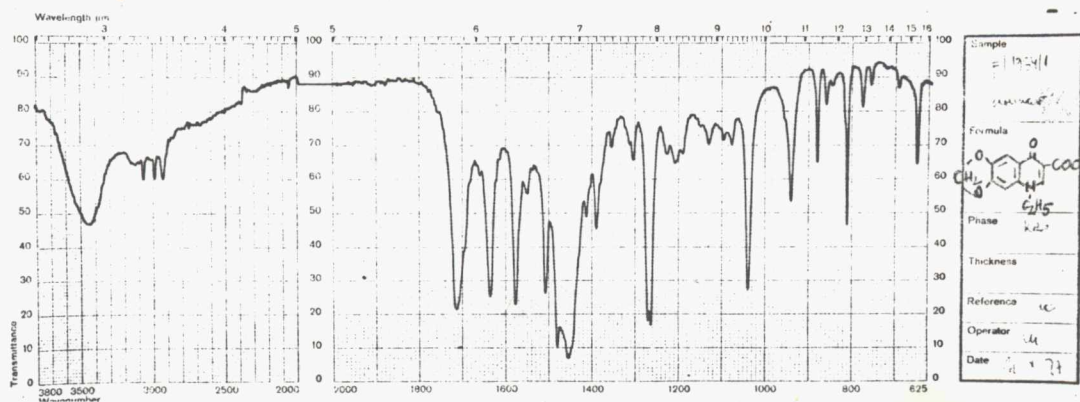
1.15. ábra

71b UV szinképe benzol : metanol oldószerpárban



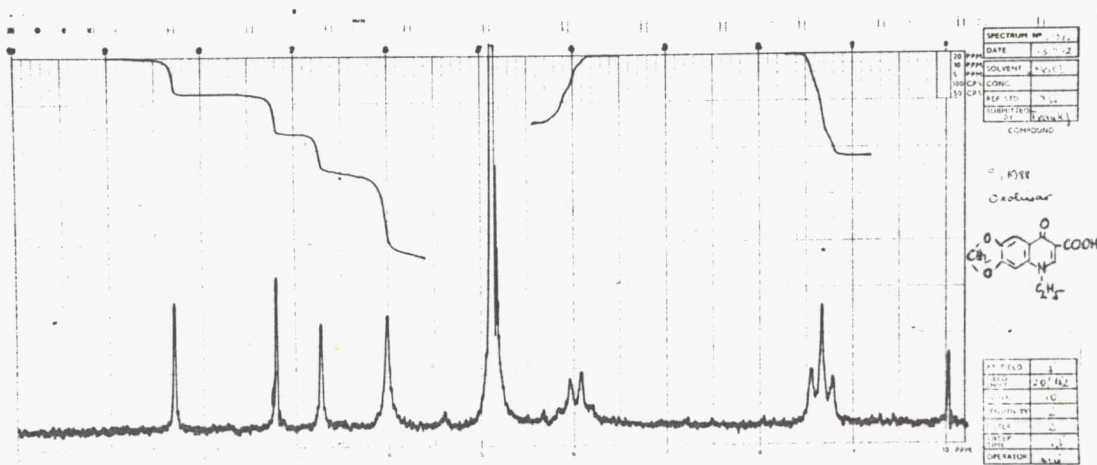
1.16. ábra

71c UV szinképe különböző polaritású oldószerekben



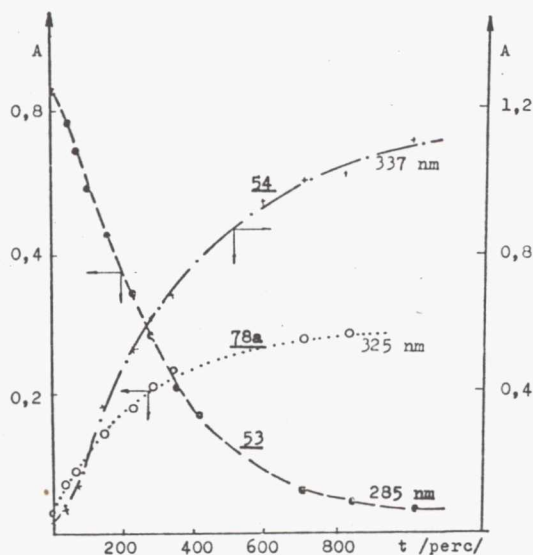
1.17. ábra

Az oxolinsav /76c/ IR szinképe KBr pasztillában



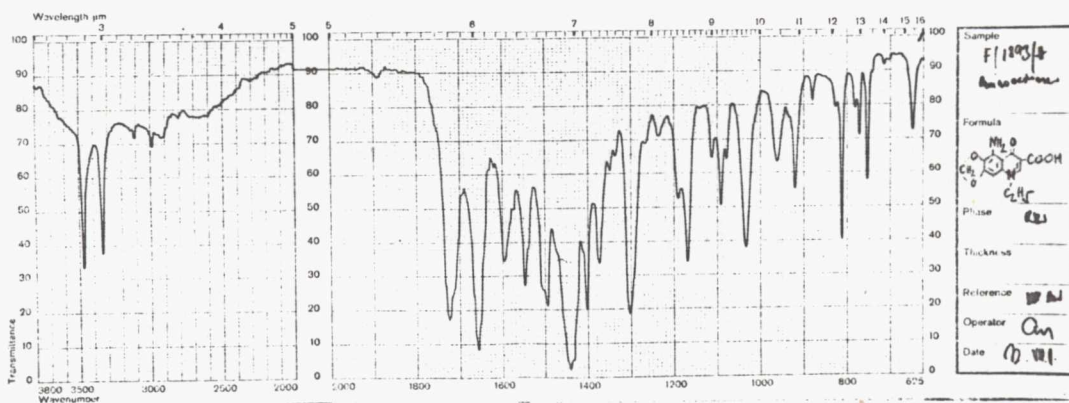
1.18. ábra

Az oxolinsav /76c/ NMR szinképe NaOD oldószerben



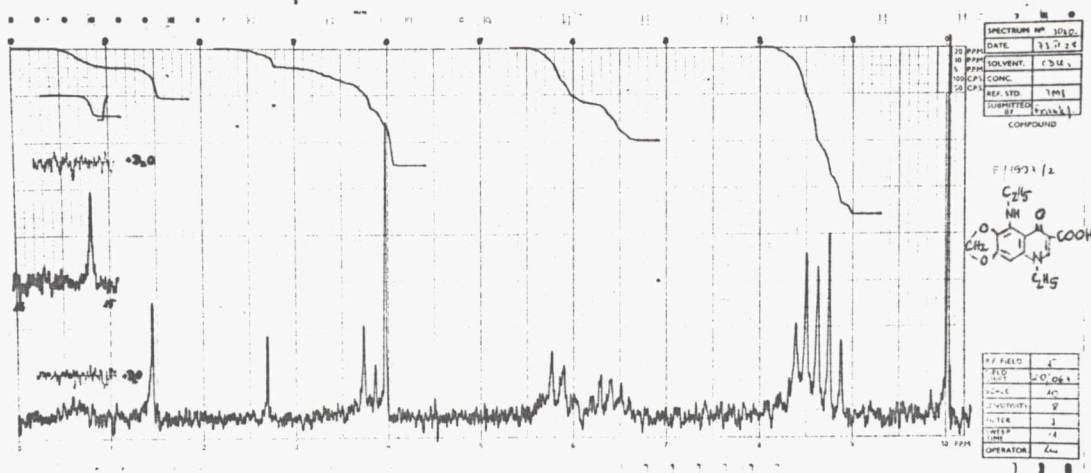
1.19. ábra

A 4-metoxi-kinolin /53/ és TMP reakciójának
abszorpció-idő görbéi 90°C-on



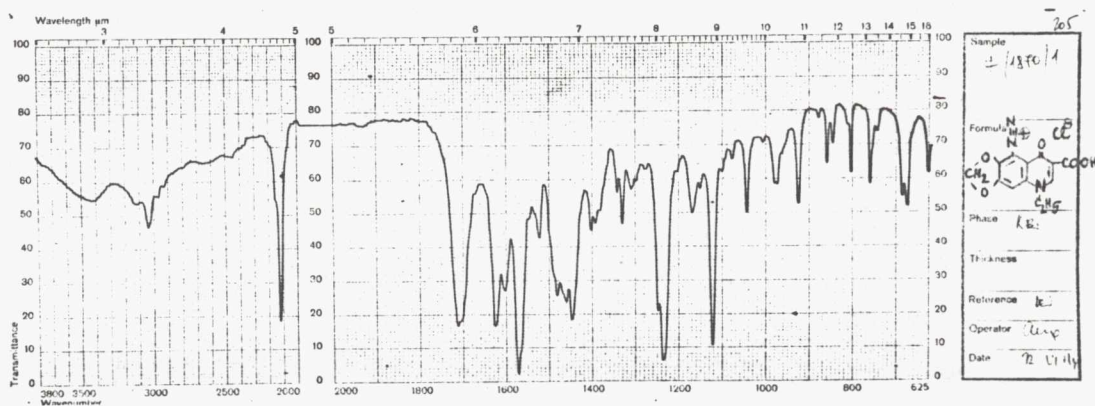
1.20. ábra

84b IR szinképe KBr pasztillában



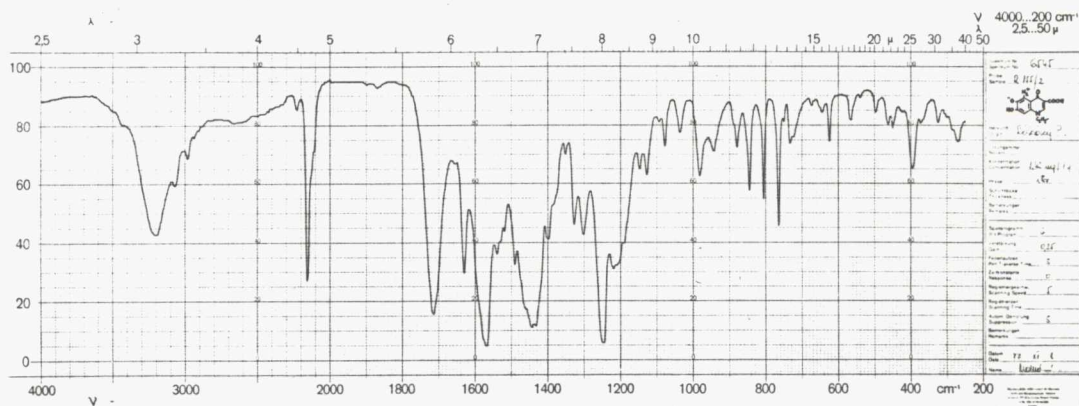
1.21. ábra

85b NMR szinképe CDCl₃ oldószerben



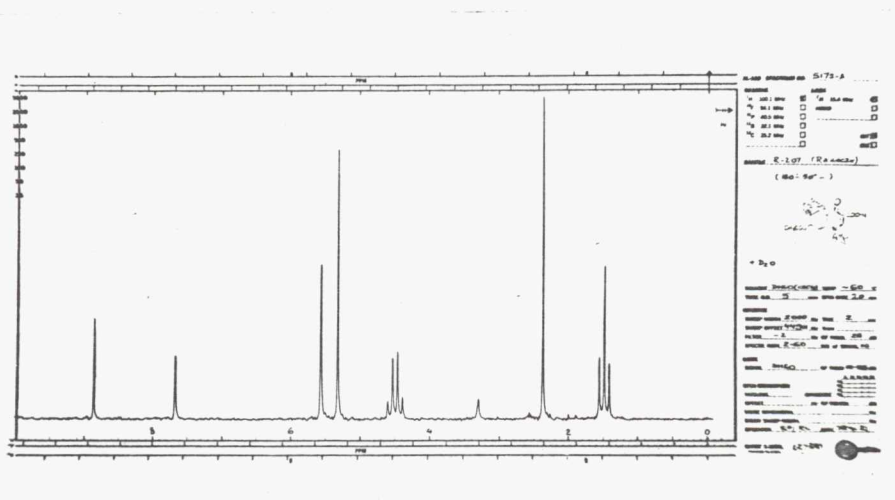
1.22. ábra

86 IR szinképe KBr pasztillában



1.23. ábra

88 IR szinképe KBr pasztillában



1.24. ábra

95 NMR szinképe DMSO/D₂O oldószerben

2. sz. M E L L É K L E T

TARTALOMJEGYZÉK

- 2.1. The Tautomerism and Isomerism of Enamines Related to Acrylic Acid
Acta Chim. Hung. 89 91-100 /1976/
- 2.2. Mise en Evidence des Tautomeres Enethioliques des Mercaptopyridines en Spectrometrie de Masse
Bull. Soc. Chim. Belg. 84 465-473 /1975/
- 2.3. Tautomeric Pyridines XV. Pyridone - Hydroxypyridine Equilibria in Solvents of Differing Polarity
J. Chem. Soc. Perkin II. 1428-1431 /1976/
- 2.4. A Novel Mass-spectroscopic Technique for the Investigation of Vapour-phase Tautomeric Equilibria
J. Chem. Soc. Chem. Comm. 888 /1979/
- 2.5. Ionisation Chimique de Structures Hydroxypyridines
Bull. Soc. Chim. Belg. 88 395-414 /1979/
- 2.6. Alkylation of Quinolines with Trialkyl Phosphates
Tetrahedron Letters 4545-4546 /1977/
- 2.7. Alkylation of Quinolines with Trialkyl Phosphates. Part 2. Mechanistic Studies
J. Chem. Soc. Perkin II. 401-406 /1980/
- 2.8. Synthesis and Antibacterial Activity of Some 5-Substituted 6,7-Methylenedioxy-4-quinolone-3-carboxylic Acid Derivatives
Eur. J. Med. Chem. 14 61-65 /1979/
- 2.9. 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-5-amino-6,7-methylene-dioxy-3-quinolinecarboxylic Acid
/Aminooxolinic Acid/
Acta Cryst. B32 3124-3126 /1976/

Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 89 (1), pp. 91–100 (1976)

THE TAUTOMERISM AND ISOMERISM OF ENAMINES RELATED TO ACRYLIC ACID

J. FRANK, P. DVORTSÁK, G. HORVÁTH, Z. MÉSZÁROS and G. TÓTH*

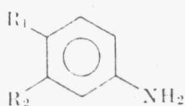
(Chemical and Pharmaceutical Works, Chinoin, Budapest, and *Ruhr University, Bochum, Germany)

Received June 26, 1975

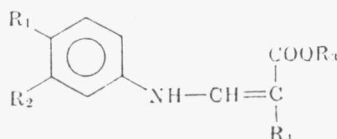
The tautomerism of acrylic esters and acrylonitriles was studied by PMR spectroscopy. The existence of the isomers *Z* and *E* was established and their relative ratio determined. By measuring the coalescence temperature, the activation free enthalpy of the isomerization was determined.

In the course of the synthesis of therapeutically useful 4-hydroxyquinoline derivatives, the final products were obtained by making use of some intermediates related to acrylic acid.

In his early work CLAISEN [1] described the condensation reaction of aniline and ethyl ethoxymethylenemalonate (abbreviated in the literature as EMME) to yield ethyl α -ethoxycarbonyl- β -anilinoacrylate. Thereafter this reaction has found the most widespread application for the preparation of intermediates of various 4-hydroxyquinolines [2, 3, 4, 5].



1



2

The condensation reaction of aromatic amines (1) with EMME, *i.e.* the synthesis of the compounds 2a–g was effected by boiling the components in absolute ethanol, or gasoline. By allowing the anilines 1h–k to react with ethyl α -cyano- β -ethoxyacrylate (abbreviated in the literature as EMCE) in the above solvents, compounds 2h–k were obtained in nearly quantitative yields. Compound 2l was prepared by the reaction of aniline with ethyl formylsuccinate [6]. The compounds synthesized are summarized in Table I.

* Present address: Institute of Organic Chemistry, Semmelweis Medical University, Pharmaceutical Faculty, Budapest

Table I
Compounds of type 2

R ₁	R ₂		R ₃	R ₄	Ref.
a	H	H	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	[3]
b	OH	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	
c	CH ₃ COO	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	
d	C ₁₀ H ₂₁ O	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	[10]
e		O—CH ₂ —O	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	[7]
f		O—CH ₂ —O	C ₄ H ₉	COOC ₄ H ₉	
g		O—CH ₂ —O	C ₆ H ₅ CH ₂	COOCH ₂ —C ₆ H ₅	
h	H	H	C ₂ H ₅	CN	[8]
i	OH	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	CN	
j	C ₁₀ H ₂₁ O	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	CN	[10]
k		O—CH ₂ —O	C ₂ H ₅	CN	[9]
l	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅	[6]

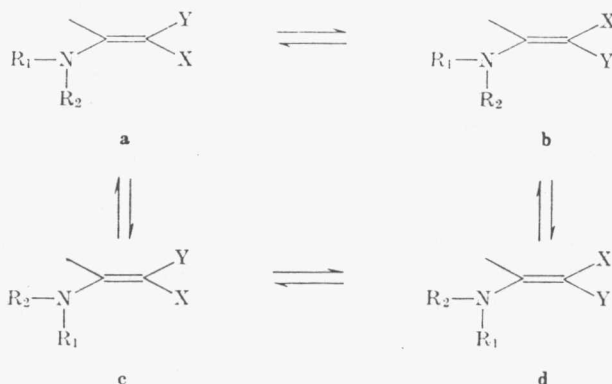
Results and discussion

The compounds of type 2 can exist in the enamine or ketimine tautomeric form. According to the literature, in secondary amines which are conjugated with a keto-, or ester- or nitrile function, the tautomeric equilibrium is predominantly shifted towards the enamine form [11, 12]. In agreement with this, also in compounds 2a—l the enamine tautomeric form is prevailing, as shown by the IR and NMR spectra, resembling each other to a large extent. As a model, compound 2e was studied in detail. In its NMR spectrum the NH signal appears as a doublet ($\delta = 11.1$, $J = 13$ Hz). The signal of the vinyl proton can be found at $\delta = 8.46$, similarly split to a doublet. Upon the addition of D₂O the former band disappears, while the olefinic proton becomes a singlet, showing that the proton exchanged has been in the NH group, located in *vicinal* position to the olefinic =CH. The NH band, appearing at 3260 cm⁻¹ in the IR spectrum similarly proves the predominant character of the amine tautomeric form.

During the investigation of conjugated enamines it has been established that as a consequence of extended conjugation, these compounds can be considered, in good approximation, as planar molecules [13]. As a result, the UV absorption maximum above 300 nm in the spectrum of these derivatives appears with a very high intensity ($\epsilon > 10^4$) [13] (see Experimental).

By temperature-dependent NMR studies it has been shown that rotation is hindered not only around the C=C double bond, but also about the N—C

bond [13–18]. Furthermore, DABROWSKI *et al.* gave evidence for the hindered character of the rotation about the $=C-CO$ bond in enamino-carbonyl derivatives, and also detected the presence of *s-cis* and *s-trans* isomers [13]. The latter rotation requires the lowest activation energy, while hindrance of the rotation around the $=C-NH$ bond is more definite, and that about the $-C=C$ bond is strongest. SHVO and SHANAN-ATIDI [13] as well as DAHLQUIST [20] found the rotation barrier (ΔG^*) of the $C=C$ bond in 1-dimethyl-amino-1-methyl-2-cyanocarbomethoxyethylene to be 14.8 kcal/mole, while for the $C-N$ bond they gave the corresponding value as 10.8 and 12.9 kcal/mole, respectively. On the basis of what has been said above, the appearance of the following conformers can be expected (not considering the carbonyl *s-cis* and *s-trans* isomers):



The conformers (*a–d*) are diastereomers; they differ energetically, and consequently their population is also different. If $X=Y$ (e.g. in **2a–c**), the conformers (*a–b*) and (*c–d*), respectively, are “degenerated isomers” (topomers), as X and Y are, from the point of view of the rotation, nonequivalent. A rotation about the $C=C$ bond means here the exchange of the diastereotopic groups [21].

The main purpose of the present work was to study the isomerization of the type $Z \rightleftharpoons E$, arising from rotation about the $C=C$ bond.



The high value of the coupling constant ($J_{NH,CH} = 13$ Hz) suggests that, as a result of steric factors, the equilibrium of the conformers produced in the

Table II

Compound	Solvent	E		Z		Ratio E/Z*
		CH	NH	CH	NH	
2h	CDCl ₃	8.46(d)	8.7(d)	7.96(d)	10.7(d)	40 : 60
	CDCl ₃ D ₂ O	8.46(s)	—	7.96(s)	—	40 : 60
	C ₆ D ₅ —NO ₂	8.32(d)	8.95(d)	7.98(d)	10.61(d)	40 : 60
2k	CDCl ₃	8.40(d)	8.6(d)	7.71(d)	10.8(d)	50 : 50
	CDCl ₃ D ₂ O	8.40(s)	—	7.71(s)	—	50 : 50
	C ₆ D ₅ —NO ₂	8.28(d)	8.91(d)	7.90(d)	10.74(d)	50 : 50
		CH ₂ —COOC ₂ H ₅		CH ₂ —COOC ₂ H ₅		
2l	CDCl ₃	3.46(s)		—		—
	CDCl ₃ D ₂ O	3.46(s)		3.22(s)		30 : 70**
	C ₆ D ₅ —NO ₂	3.61(s)		3.32(s)		95 : 5

* Immediately after dissolution

** After standing for one day

The measurements were carried out at room temperature; the ratio E/Z does not in each case equal the composition in thermodynamical equilibrium (the latter is shown in Table III).

rotation about the N—C= bond is predominantly shifted towards the conformer containing the phenyl group in *trans* position related to C=C.

The relative ratio of the isomers $Z \rightleftharpoons E$ was determined by means of their NMR spectra. The data are summarized in Table II, in which only the most characteristic proton signals are shown for the isomerization model compounds studied.

In the isomer *Z*, in each case an intramolecular hydrogen bond is formed. Accordingly, the process of exchange of the NH against deuterium requires several days at room temperature, while the NH in isomer *E* is exchanged immediately.

Since the NH signal chelated with the carbonyl group appears at a higher δ value than that of the free, NH among others this fact also offers a way to differentiate between the isomers *Z* and *E* by NMR spectroscopy.

The isomerism can be best observed on the CH₂—COOC₂H₅ signal of compound 2l; the E/Z ratio can also be determined here. The assignment based upon the NH proton could easily be done, as isomer *E* of compound 2l could be isolated and studied in pure form. In deuteriochloroform solution the CH₂ signal of this isomer appears at $\delta = 3.46$, while the NH signal at 7.7 ppm. Upon standing a couple of hours at room temperature, the substance in solution changes into a mixture of the isomers, and the singlet of the CH₂—COOC₂H₅ group

characteristic of isomer *Z* appears at $\delta = 3.22$, and the *NH* band at 10.0 ppm. As the assignment of the signals is in this manner unambiguous, only the data characteristic of $\text{CH}_2\text{—COOC}_2\text{H}_5$ are shown in the Table.

The ratio of the geometrical isomers of compound **2l** measured immediately after dissolution undergoes a change with time. Upon standing at room temperature for three hours in chloroform solution the amount of the originally pure isomer *E* is decreased to 60%, and after 3 days the equilibrium is already shifted towards isomer *Z*, the isomer ratio being 75 : 25.

The isomerization $Z \rightarrow E$ of the enamines was studied on the compounds **2a**, **e**, **h**, **k**, **l** as well as on the *N*-methyl derivative of **2h** [3]. The IR spectra of the studied compounds, recorded in KBr pellets, support the results on the existence and transformations of the isomers. In the spectra several $\nu\text{C=O}$ bands could be observed, from among which the low frequency value of that appearing at 1685 cm^{-1} arises from the hydrogen bond in isomer *Z*, while the $\nu\text{C=O}$ (ester) band of the isomer *E* is, in types **2a—g**, at 1720 cm^{-1} . In compounds **2h—k** it appears at about 1710 cm^{-1} , and in **2l** at 1712 ; the band appearing at 1745 cm^{-1} in the case of the latter compound can be attributed to the $\nu\text{C=O}$ vibration of the non-conjugated ester group. (For the detailed, exact data see Experimental.)

When the temperature was raised gradually up to 220°C during the recording of the spectrum, the band characteristic of isomer *E* became gradually weaker, while the band characteristic of *Z* grew stronger.

In the temperature-dependent NMR measurements it has been observed that the bands separately characteristic of *Z* and *E* coalesce above a certain temperature value (T_c), corresponding to the fact that the isomerization became unhindered. From the above effect the activation enthalpy of the isomerization can be determined on the basis of the Eyring correlation [22]. The results of the measurements are contained in Table III.

Isomerization around the non-conjugated C=C double bond is at room temperature mostly hindered, as a result of the great activation free enthalpy ($\Delta G^* = 25\text{—}65\text{ kcal/mole}$). In the case of olefins with extended conjugation, where on one side of the double bond electron-withdrawing, and on the other

Table III

Compound	Signal evaluated	Hz	$T_c^\circ\text{C}$	Kcal/mole	Solvent	Ratio <i>E/Z</i>
2a	$\text{—OCH}_2\text{—CH}_3$	3.3	88	19.8	$\text{C}_6\text{D}_5\text{—NO}_2$	x
e	$\text{—OCH}_2\text{—CH}_3$	4.1	86	19.5	$\text{C}_6\text{D}_5\text{—NO}_2$	x
h	$\text{—OCH}_2\text{—CH}_3$	6.5	162	23.4	$\text{C}_6\text{D}_5\text{—NO}_2$	40 : 60
k	$\text{—OCH}_2\text{—CH}_3$	7.0	161	23.3	$\text{C}_6\text{D}_5\text{—NO}_2$	25 : 75
l	$\text{—CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$		200	25.0	$\text{C}_6\text{D}_5\text{—NO}_2$	70 : 30

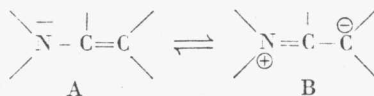
side electron-releasing substituents are located, the activation free enthalpy may be decreased to such an extent ($\Delta G^* = 5-25$ kcal/mole), that the investigation of the rotation by DNMR becomes possible [18].

The isomerization $Z \rightleftharpoons E$ of the enamines can proceed in two ways. It is possible that it takes place *via* the ketimine tautomeric form, although this form could not be detected experimentally, since components being present at stationary concentrations of less than 1%, cannot be detected by the method applied. The other possibility consists of rotation around the C=C bond. The isomerization $Z \rightleftharpoons E$ will take the reaction route which requires less energy.

If the isomerization $Z \rightleftharpoons E$ proceeds *via* tautomerization, strong proton catalysis can be expected. It has been shown that the isomerization, *e.g.* of enamines and ketenamines is strongly catalyzed by traces of acid or water in the solvent [17, 23, 24]. Proton catalysis was also observed in the isomerizations of the enamines studied in this work. Addition of a catalytic amount of CF_3COOH to the CDCl_3 solution increased the rate of isomerization to about the double, and in nitrobenzene it resulted in a significant decrease in the coalescence temperature T_c . Based on this evidence it can be suggested that in protic medium the isomerization proceeds predominantly *via* tautomerization.

For the purpose of studying the non-catalyzed thermal rotation about the C=C bond, excluding the possibility of tautomerization, ethyl α -cyano- β -(N-methyl)-anilinoacrylate (3) was synthesized. This compound had been studied by Shvo [13], and similarly to our results they concluded that by introducing the N- CH_3 group, the equilibrium $Z \rightleftharpoons E$ is shifted to such a large extent that the isomerization $Z \rightleftharpoons E$ can no longer be studied.

Another way of avoiding tautomerization is to use an aprotic solvent. For this purpose the measurements were carried out in pure nitrobenzene containing no trace of water or acid. In this case the isomerization takes its course by rotation around the C=C bond, *via* a dipolar transition state (B), the formation of which



is influenced by the electron-releasing or electron-attracting properties of the attached substituents.

Among the obtained data it is striking that upon replacing the ester group by nitrile, the activation free enthalpy increases, in spite of the fact that $\sigma_{\text{CN}} < \sigma_{\text{COOCH}_3}$. According to Shvo [13], however, both the ground and the excited states should be taken into consideration, and in this manner the mesomeric part of σ is of decisive importance, thus $\sigma_{\text{mCH}} < \sigma_{\text{mCOOCH}_3}$.

On this basis it can also be understood that in the case of the ester side chain extended by a methylene group (21) the activation free enthalpy is significantly increased, because $\sigma_{\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5} < \sigma_{\text{CN}}$.

In this case of compound 2l the thermodynamically less stable isomer *E* could be isolated in pure form, though a mixture of the isomers (*E* : *Z* = 36:64) was formed in the reaction. Isomer *Z* can be separated by fractional crystallization, and as a consequence of the large value of ΔG^* no isomerization occurs after precipitation of the crystals.

Experimental

The UV spectra were obtained with a Unicam SP 800, the IR spectra with a Zeiss UR 20 and the NMR spectra with a Perkin-Elmer R12, VARIAN NV-14 and a JEOL C 60-HL spectrometer. The IR spectra were recorded, also at high temperatures, in KBr pellets. In the NMR measurements tetramethylsilane was used as standard, the values of the chemical shifts are given on the δ scale. Preparative layer chromatography was carried out on 0.25 mm Kieselgel G (Merck) adsorbent layers on microplates of the size 4×7.5 cm. The spots were detected by using iodine vapour or Dragendorff's reagent.

Preparation of α -ethoxycarbonyl- β -anilinoacrylic esters (2a—g) Ethyl α -ethoxycarbonyl- β -anilinoacrylate (2a) [3]

M.p. 50—52 °C

UV (ethanol): λ_{\max} 313 and 289 nm.

IR (KBr): ν_{NH} 3200; $\nu_{\text{C=O}}$ 1700; $\nu_{\text{C=C}}$ 1652; $\nu_{\text{C=C(ar)}}$ 1605, 1590, 1512; $\nu_{\text{C—O—C}}$ 1280, 1260, 1040 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 11.02 (1, d, NH); 8.48 (1, d, =CH); 7.4—6.9 (5, m, Ar—H); 4.28 (2, q, OCH_2); 4.23 (2, q, OCH_2); 1.36 (3, t, CH_3); 1.32 (3, t, CH_3).

Ethyl α -ethoxycarbonyl- β -(3-ethoxy-4-hydroxyanilino)-acrylate (2b)

A mixture of 4-hydroxy-3-ethoxyaniline (15.31 g; 0.10 mole) and EMME (26.01 g; 0.12 mole) was heated on a water bath for 1 hr. After dilution with gasoline (30 ml) the solution was refluxed for additional 2 hrs. The material which precipitated upon cooling was separated by filtration. A sand-coloured substance (27.78 g; 86%) was obtained, m.p. 80 °C.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (323.347). Calcd. C 59.43; H 6.54; N 4.33. Found C 59.57; H 6.61; N 4.30%.

UV (ethanol): λ_{\max} 334 and 227 nm.

IR (KBr): ν_{OH} 3550; ν_{NH} 3270; $\nu_{\text{C=O}}$ 1720 and 1665; $\nu_{\text{C=C}}$ 1630; $\nu_{\text{C—O—C}}$ 1260 and 1160 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 11.0 (1, d, NH, $J = 14$ Hz); 8.48 (1, d, =CH, $J = 14$ Hz); 7.1—6.5 (3, m, ar-H); 6.0 (1, broad, OH); 4.6—3.9 (6, q, OCH_2); 1.6—1.2 (9, t, CH_3).

Ethyl α -ethoxycarbonyl- β -(3-ethoxy-4-acetoxyanilino)-acrylate (2c)

4-Acetoxy-3-ethoxy-aniline (58.56 g; 0.30 mole) was allowed to react with EMME (80.40 g; 0.33 mole) in boiling ethyl acetate (45 ml) for 3 hrs. The product crystallized upon cooling; the white substance was filtered off and washed with absolute alcohol to obtain a white substance (98.22 g; 89.6%). m.p. 115 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (365.380). Calcd. C 59.17; H 6.34; N 3.83. Found C 59.90; H 6.60; N 4.01%.

IR (KBr): ν_{NH} 3250; $\nu_{\text{C=O}}$ (acyl) 1770; $\nu_{\text{C=O}}$ (ester) 1720 and 1670; $\nu_{\text{C=C}}$ 1630; $\nu_{\text{C—O—C}}$ 1260, 1235 and 1170 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 11.1 (1, d, NH, $J = 13$ Hz); 8.51 (1, d, =CH, $J = 13$ Hz); 7.8—7.1 (3, m, ar-H); 4.6—3.8 (6, q, OCH_2); 2.3 (3, s, CH_3CO); 1.6—1.2 (9, t, CH_3).

Ethyl α -ethoxycarbonyl- β -(3-ethoxy-4-decyloxyanilino)-acrylate (2d) [10]

M.p. 46 °C.

UV (ethanol): λ_{\max} 330 nm.

IR (KBr): ν_{NH} 3280; $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1702, 1675; $\nu_{\text{C=C}}$ 1631; $\nu_{\text{C=C(ar)}}$ 1600, 1530, 1472; $\nu_{\text{C—O—C}}$ 1260, 1238, 1044 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 12.0 (1, d, NH, $J = 14$ Hz); 8.51 (1, d, =CH, $J = 14$ Hz); 7.1—6.6 (3, m, ar-H); 4.6—3.9 (8, m, OCH_2); 2.0—0.8 (28, m, aliphatic H).

Ethyl α -ethoxycarbonyl- β -(3'-4-methylenedioxyanilino)acrylate (2e) [7]

M.p. 109–111 °C.

UV (ethanol): λ_{\max} 332 and 222 nm.IR (KBr): ν_{NH} 3260; $\nu_{\text{C=O}}$ 1717, 1695; $\nu_{\text{C=C}}$ 1650; $\nu_{\text{C=C}}$ (ar) 1610, 1520; $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1280, 1240 and 1040 cm^{-1} .NMR (CDCl_3): 11.5 (1, d, NH, $J = 13$ Hz); 8.43 (1, d, =CH, $J = 13$ Hz); 6.9–6.3 (3, m, ar-H); 6.03 (2, s, O-CH₂-O); 4.29 (2, q, OCH₂); 4.16 (2, q, OCH₂); 1.36 (3, t, CH₃); 1.30 (3, t, CH₃).Butyl α -butoxycarbonyl- β -(3,4-methylenedioxyanilino)-acrylate (2f)

A mixture of 3,4-methylenedioxyaniline (13.71 g; 0.1 mole) dibutyl ethoxymethylenemalonate (34.04 g; 0.1 mole) and butanol (6 ml) was boiled for 30 min. The crystals which precipitated upon cooling were filtered off and washed with cold alcohol. A slightly coloured product (26.89 g; 74%), m.p. 58–60 °C, was obtained.

 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ (363.414). Calcd. C 62.80; H 6.93; N 3.85. Found C 62.27; H 6.81; N 3.82%.UV (ethanol): λ_{\max} 333 nm.IR (KBr): ν_{NH} 3270; $\nu_{\text{C=O}}$ 1700; $\nu_{\text{C=C}}$ 1650; $\nu_{\text{C=C}}$ (ar) 1610, 1522, 1476; $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1250, 1040 cm^{-1} .NMR (CDCl_3): 12.0 (1, d, NH, $J = 13$ Hz); 8.49 (1, d, =CH, $J = 13$ Hz); 7.0–6.5 (3, m, ar-H); 6.04 (2, s, O-CH₂-O); 4.29 and 4.24 (4, t, OCH₂); 2.0–0.8 (14, m, aliphatic H).Benzyl α -benzyloxycarbonyl- β -(3,4-methylenedioxyanilino)-acrylate (2g)

3,4-Methylenedioxyaniline (13.71 g; 0.1 mole) was dissolved in benzyl alcohol (15 ml) and dibenzyl ethoxymethylenemalonate (34.04 g; 0.1 mole) was added to the solution. After termination of the exothermic reaction, upon cooling, a crystalline substance precipitated. After a few hours the cooled suspension was filtered and the product washed with alcohol to obtain a white crystalline material 23.8 g; 55.2%, 121–122 °C.

 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (431.449). Calcd. C 69.60; H 4.90; N 3.25. Found C 69.23; H 4.79; N 3.22%.UV (ethanol): λ_{\max} 335 nm.IR (KBr): ν_{NH} 3266; $\nu_{\text{C=O}}$ 1695; $\nu_{\text{C=C}}$ 1640; $\nu_{\text{C=C}}$ (ar) 1610, 1512; $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1280, 1235, 1046 cm^{-1} .NMR (CDCl_3): 11.0 (1, d, NH, $J = 14$ Hz); 8.48 (1, d, =CH, $J = 14$ Hz); 7.5–6.5 (13, m, ar-H); 5.98 (2, s, O-CH₂-O); 5.33 and 5.29 (4, s, OCH₂).Preparation of ethyl α -cyano- β -anilinoacrylates (2h-k)Ethyl α -cyano- β -anilinoacrylate (2h)

M.p. 109 °C.

UV (ethanol): λ_{\max} 318 nm.IR (KBr): ν_{NH} 3210; ν_{CN} 2222; $\nu_{\text{C=O}}$ 1708, 1677; $\nu_{\text{C=C}}$ 1636; $\nu_{\text{C=C}}$ (ar) 1605, 1592, 1500; $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1258, 1038 cm^{-1} .NMR (CDCl_3): isomer Z: 10.7 (1, d, NH, $J = 14$ Hz); 7.96 (1, d, =CH, $J = 14$ Hz); isomer E: 8.70 (1, d, NH, $J = 14$ Hz); 8.46 (1, d, =CH, $J = 14$ Hz); 7.7–7.0 (5, m, ar-H); 4.35 (2, q, OCH₂); 1.36 (3, t, CH₃).Ethyl α -cyano- β -(3-ethoxy-4-hydroxyanilino)-acrylate (2i)

A mixture of 3-ethoxy-4-hydroxyaniline (3.06 g; 0.02 mole) and EMCE (3.72 g; 0.022 mole) was molten in gasoline (30 ml) and heated on a boiling water bath for 3 hrs. During the reaction the originally brown oily phase disintegrated to give a light coloured solid. Filtration gave the product (5.5 g; 99%), m.p. 129–130 °C.

 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (276.294). Calcd. C 60.85; H 5.84; N 10.14. Found C 60.70; H 5.98; N 10.42%.Ethyl α -cyano- β -(3-ethoxy-4-decyloxyanilino)-acrylate (2j) [10]

M.p. 112–113 °C.

UV (ethanol): λ_{\max} 334 and 258 nm.IR (KBr): ν_{NH} 3230; ν_{CN} 2226; $\nu_{\text{C=O}}$ 1718, 1680; $\nu_{\text{C=C}}$ 1654; $\nu_{\text{C=C}}$ (ar) 1605, 1537, 1478; $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1240, 1042 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 10.8 (1, d, NH , $J = 13$ Hz); 7.82 (1, d, $=\text{CH}$, $J = 13$ Hz); 7.1–6.5 (3, m, ar- H); 4.5–3.8 (6, m, OCH_2); 2.0–0.7 (25, m, aliphatic H).

Ethyl α -cyano- β -(3,4-methylenedioxyanilino)-acrylate (2k)

M.p. 158 °C.

UV (ethanol): λ_{max} 332 and 257 nm.

IR (KBr): ν_{NH} 3222; ν_{CN} 2216; $\nu_{\text{C=O}}$ 1709, 1684; $\nu_{\text{C=C}}$ 1653; $\nu_{\text{C=C}}$ (ar) 1510, 1478; $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1248, 1040 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): isomer *Z*: 10.8 (1, d, NH , $J = 13$ Hz); 7.71 (1, d, $=\text{CH}$, $J = 13$ Hz); isomer *E*: 8.60 (1, d, NH , $J = 14$ Hz); 8.40 (1, d, $=\text{CH}$, $J = 14$ Hz); 7.0–6.5 (3, m, ar- H); 6.06 (2, s, $\text{O-CH}_2\text{-O}$); 4.22 (2, q, OCH_2); 1.37 and 1.34 (3, t, CH_3).

Ethyl 3-anilino- β -ethoxycarbonylvinylacetate (2l)

A mixture of aniline (37.24 g; 0.4 mole) and diethyl formylsuccinate (80.82 g; 0.4 mole) was boiled in benzene (100 ml) for 3 hrs in a flask equipped with an automatic water separator. The mixture of water and benzene, obtained as the distillate, was removed. The yellow solution was evaporated to dryness in vacuum and the remaining orange coloured oil was crystallized by cooling and rubbing, to obtain an apricot-yellow, sticky material (108.4 g; 98.3%), consisting of a mixture of the isomers *Z* and *E*. Recrystallization from acetone or dry alcohol gave snow-white crystals melting at 100 °C (lit. [6] m.p. 102 °C), representing isomer *E*. In this manner one of the geometrical isomers was isolated in a homogeneous, pure form, as proved unambiguously by the NMR spectrum and TLC examination (one spot, developed in the solvent mixture benzene: methanol = 4 : 1).

UV (ethanol): λ_{max} 314 nm.

IR (KBr): ν_{NH} 3355; $\nu_{\text{C=O}}$ 1715 and 1685; $\nu_{\text{C=C}}$ 1656; $\nu_{\text{C=C}}$ (ar) 1610 and 1510; $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1250 cm^{-1} .

NMR (CCl_4): isomer *Z*: 10.0 (1, d, NH , $J = 12$ Hz); 7.30 (1, d, $=\text{CH}$, $J = 12$ Hz); 3.22 (2, s, CH_3); isomer *E*: 8.11 (1, d, $=\text{CH}$, $J = 14$ Hz); 7.70 (1, d, NH , $J = 14$ Hz); 3.46 (2, s, CH_2); 7.6–6.8 (5, m, ar- H); 4.5–4.0 (4, m, OCH_2); 1.5–1.1 (6, m, CH_3).

Ethyl α -cyano- β -(*N*-methylanilino)-acrylate (3)

N-methylaniline (1.07 g; 0.01 mole) was dissolved in dry alcohol (5 ml), and EMCE (1.85 g; 0.011 mole) was added. The mixture was refluxed for 3 hrs. The solvent was evaporated, the residue dissolved in acetone and the product precipitated by the addition of petroleum ether and cooling, to obtain a yellow substance (0.8 g; 34.8%), m.p. 98 °C.

Recrystallization from an ethyl acetate-petroleum ether raised the melting point to 105 °C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (230.267). Calcd. C 67.81; H 6.13; N 12.16. Found C 67.39; H 6.09; N 12.26%.

UV (ethanol): λ_{max} 299 nm.

IR (KBr): ν_{CN} 2210; $\nu_{\text{C=O}}$ 1710; $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1245 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 8.15 (1, s, $=\text{CH}$); 7.7–7.3 (5, m, ar- H); 4.26 (2, q, OCH_2); 3.77 (3, s N-CH_3); 1.30 (3, t, CH_3).

REFERENCES

- [1] CLAISEN, L.: Ann. **297**, 75 (1897)
- [2] SCHOFIELD, K., SIMPSON, J. C.: J. Chem. Soc. **1946**, 1033
- [3] DUFFIN, G. F., KENDALL, J. D.: J. Chem. Soc. **1948**, 893
- [4] PRICE, C. C., ROBERTS, R. M.: J. Am. Chem. Soc. **68**, 1204 (1946)
- [5] RIEGEL, B., LAPPIN, G. R., ADELSON, B. H., JACKSON, R. I., ALBISSETTI, C. J., DODSON, R. M., BAKER, R. H.: J. Am. Chem. Soc. **68**, 1264 (1946)
- [6] CARRIERE, M. E.: Ann. de Chim. **17** (9), 38 (1922)
- [7] KAMINSKY, D., MELTZER, R. I.: J. Med. Chem. **11**, 160 (1968)
- [8] (a) PRICE, C. C., LEONARD, N. J., HERBRANDSON, H. F.: J. Am. Chem. Soc. **68**, 1251 (1946)
(b) SNYDER, H. R., JONES, R. E.: J. Am. Chem. Soc. **68**, 1253 (1946)
- [9] OKUMURA, K., ADACHI, T., TOMIE, M., KONDO, K., INOUE, J.: J. Chem. Soc. **1972**, 173
- [10] DAVIS, M., PARNELL, E. W., SHARP, B. W., WARBURTON, D.: Hung. Pat. 155,695. (Priority date: 12. 5. 1967; published: 25. 11. 1968)

- [11] LAMANT, M., GUIGNARD, A., RIOBÉ, O.: Bull. Soc. Chim. France **1964**, 1606
- [12] COOK, A. G.: "Enamines", p. 343. Marcel Dekker, New York and London, 1969.
- [13] SHVO, Y., SHANAN-ATIDI, H.: J. Am. Chem. Soc. **91**, 6683, 6689 (1969)
- [14] SHVO, Y., TAYLOR, E. C., BARTULIN, J.: Tetrahedron Letters **1967** (34), 3259
- [15] SHVO, Y., BELSKY, I.: Tetrahedron **25**, 4649 (1969)
- [16] WENNERBECK, I., SANDSTRÖM, J.: Org. Magn. Resonance **4**, 783 (1972)
- [17] KALINOWSKY, H. O., KESSLER, H.: Topics in Stereochem. **7**, 295 (1972)
- [18] BÁRCZAI-BEKE, B., DÖRNYEI, G., TÓTH, G., SZÁNTAY, Cs.: Tetrahedron **29**, 4153 (1973)
- [19] DABROWSKI, J., KANIENSKA-TRELA, K., KOZERSKI, L.: Org. Magn. Resonance **6**, 499 (1974)
- [20] DAHLQUIST, K. I.: Acta Chem. Scand. **24**, 1941 (1970)
- [21] MISLOW, K., RABAN, M.: Topics in Stereochem. **1**, 1 (1967)
- [22] GUTOWSKY, H. S., HOLM, C. H.: J. Chem. Phys. **25**, 1228 (1956)
- [23] HERBIG, K., HUISGEN, R., HUBER, H.: Chem. Ber. **99**, 2546 (1966)
- [24] KESSLER, H.: Chem. Ber. **103**, 973 (1970)

Judit FRANK	}	H-1045, Budapest, Tó u. 1—5.
Péter DVORTSÁK		
Gábor HORVÁTH		
Zoltán MÉSZÁROS		

Gábor TÓTH; H-1092, Budapest, Högyes Endre u. 7.

MISE EN EVIDENCE DES TAUTOMERES ENETHIOLIQUES DES MERCAPTOPYRIDINES
EN SPECTROMETRIE DE MASSE.

A. MAQUESTIAU, Y. VAN HAVERBEKE et C. DE MEYER.

Université de l'Etat, Faculté des Sciences.
Service de Chimie Organique, Mons (Belgique).

A.R. KATRITZKY, et J. FRANK.

University of East Anglia, School of Chemical Sciences,
Norwich (England).

Received 15/4/75 - Accepted 13/5/75.

SUMMARY.

Equimolar mixtures of HS-Py (Py=pyridine) and DS-Py show primary isotope effects upon metastable ions for the CS loss. This is valid for the 3- and 4-isomers and this observation implies that thiol forms exist in the gas phase. This result is also confirmed by the analogy in isotope effects between molecular ions of H(D)S-Py and the daughter ones, generated by a four centered elimination of C₂H₄ and C₂D₄ respectively from Py-S-C₂H₅ and Py-S-C₂D₅. The insensibility of the CS loss following deuteration of the 2-isomer does not exclude the presence of the thiol tautomer; this phenomenon is explained by an ortho effect exerted by the pyridinic nitrogen.

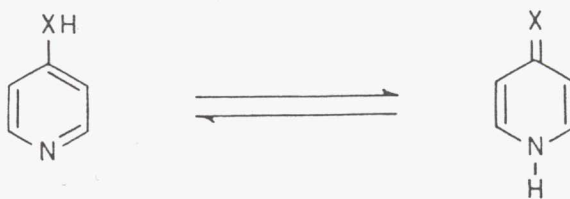
RESUME.

La réalisation de mélanges équimolaires HS-Py (Py=pyridine) et DS-Py permet la mise en évidence d'un effet isotopique primaire sur les transitions métastables relatives à la perte de CS, tout au moins pour les isomères substitués en position 3 et 4. Une telle observation permet de rendre compte de la présence des formes énethioliques en phase gazeuse. Ce résultat est confirmé par l'analogie des effets isotopiques mesurés au niveau des ions moléculaires H(D)S-Py et au départ des mêmes ions filles fragments de structure pyridinique bien déterminée, créés au départ de mélanges Py-S-C₂H₅ et Py-S-C₂D₅, par

élimination de C_2H_4 et C_2D_4 selon un processus de réarrangement cyclique à 4 centres. L'insensibilité sur la perte de CS, suite à la deutériation des composés substitués en position 2 n'exclut pas la présence du tautomère thiolique ainsi qu'il est expliqué sur la base d'un effet ortho exercé par l'azote pyridinique.

INTRODUCTION.

Les résultats des études spectroscopiques et physicochimiques établissent qu'en solution, les hydroxy- et mercaptopyridines existent principalement sous forme pyridone et thiopyridone, tout au moins pour les isomères substitués en position 2 et 4. Par contre, les composés substitués en position 3 se présentent comme tels à l'état condensé et dans les solvants de faible constante diélectrique (1) (Schéma 1).



X = O Forme énolique -(OH) Forme pyridone -(NH)

X = S Forme ènethiolique -(SH) Forme thiopyridone -(NH)

Schéma 1.

Les données de la littérature, relatives à la phase vapeur, de ces composés potentiellement tautomères sont cependant beaucoup plus restreintes et en contradiction avec les conclusions de la chimie des solutions. Ainsi, sur la base de mesures de potentiels d'ionisation, déterminés par impact électronique, Undheim et coll. invoquent la présence unique des tautomères pyridiniques pour les différents isomères des hydroxy-, mercapto- et aminopyridines (2,3).

L'observation d'un effet isotopique primaire, relatif à la perte de CO, au départ de mélanges équimolaires HO-Py (Py=pyridine) et DO-Py, nous a également permis de confirmer l'existence des tautomères énoliques en phase gazeuse (4). Nous rapportons ci-après le comportement sous l'impact électronique des 2-, 3- et 4-mercaptopyridines.

RESULTATS EXPERIMENTAUX ET DISCUSSION.

L'analyse des spectres de masse des 2-, 3- et 4-mercaptopyridines révèle une élimination de CS au départ de l'ion moléculaire, caractérisée par une transition métastable (*). Cette dernière peut se concevoir directement au départ d'une forme thiopyridone, tout au moins pour les isomères 2 et 4, mais elle peut également être envisagée au départ d'un ion de type CH, obtenu par migration de l'hydrogène sulphydrique. (Schéma 2)

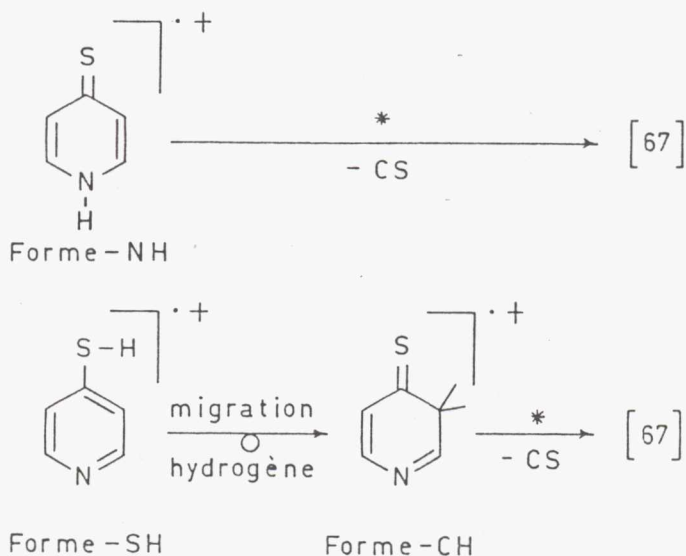


Schéma 2.

(*) On observe également une élimination de HCN au départ des isomères 3 et 4 dont la transition métastable se présente sous la forme d'un pic anormalement large comparé à ce qui se passe habituellement pour les pyridine, hydroxypyridines et aminopyridines. Pour cette raison, nous préférons essentiellement considérer l'élimination de CS.

Si un tel réarrangement, uniquement concevable au niveau du tautomère énethiolique constitue l'étape déterminante, le remplacement de l'hydrogène labile par le deutérium change les probabilités de rupture de la liaison S-H(D) avec pour résultat une modification dans les distributions d'intensité ionique relatives à l'élimination de CS.

La manifestation de tels effets isotopiques primaires correspondrait ainsi à la mise en évidence des tautomères pyridiniques en phase gazeuse.

Remarquons que la perte de CS au départ d'une forme thiopyridone devrait rester insensible à la deutérioration, tout au moins si l'on exclut l'effet isotopique secondaire. S'il semble difficile dans tout processus de réarrangement prototropique de dissocier l'effet isotopique primaire et secondaire, ce dernier est cependant exclu pour une forme 4-thiopyridone. Le tableau 1 résume les mesures des i et de i^* relatives à l'élimination de CS au départ des différents isomères des mercaptopyridines ; les mélanges introduits comportent les dérivés hydrogéné et deutérié à raison de $50 \pm 5\%$ (**).

L'examen des données consignées au tableau 1 permet de conclure à la diminution de l'abondance de CS suite à la deutérioration et ce au niveau des transitions métastables de première et seconde régions libres de champ. Un tel résultat, établi sans ambiguïté pour la 4-mercaptopyridine permet de conclure, en accord avec le travail de Undheim et coll. (2) à la présence du tautomère énethiolique en phase gazeuse. Remarquons que si l'effet isotopique i est faible au niveau de l'isomère 3 - qui ne peut exister que sous forme pyridinique - il est toujours reproductible et est d'ailleurs confirmé par l'examen des spectres Mike (5) où nous retrouvons un effet isotopique de l'ordre de 1,2 (***).

(**) Les abondances relatives aux ions de fragmentation directe sont corrigées de la contribution isotopique.

L'abondance métastable de seconde région libre de champ, relative à la perte de CS au départ des dérivés hydrogénés est approchée au moyen d'un triangle, celle-ci interférant avec un ion de demi masse.

Une telle interférence est évidemment levée lors de l'examen de transitions métastables de première région libre de champ.

(***) Les spectres Mike ont été relevés sur un spectromètre Varian Mat 311 A à géométrie inversée.

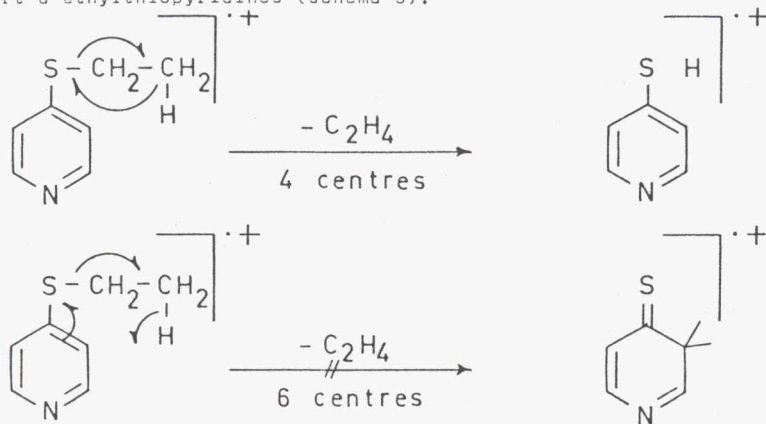
Il convient également de remarquer que $i < i^*$ (voir tableau 1) s'accorde parfaitement avec les données de la littérature qui établissent que l'effet isotopique croît au fur et à mesure de la diminution de l'énergie moyenne interne de l'ion (6,7,8).

Bien que l'existence d'un effet isotopique réel soit difficile à établir au niveau de la 2-mercaptopyridine, ce résultat n'exclut cependant pas la présence même unique d'une forme thiol. En effet, un comportement absolument analogue se retrouve au départ d'hydroxypyridines (4) pour lesquels on observe également une diminution de l'effet isotopique pour le composé substitué en position 2. Ce résultat est interprété sur la base d'un effet ortho, exercé par l'azote pyridinique, favorisant le transfert de l'hydrogène hydroxylique ou sulfhydrique pour donner respectivement un ion de forme pyridone et thiopyridone.

Du point de vue énergétique, ceci peut être visualisé comme un abaissement dans l'énergie d'activation correspondant au transfert hydrogène de la fonction X-H (X=O ; S) et ceci relativement aux isomères substitués en position 3 et 4.

Création d'ions "in situ".

Plusieurs auteurs ont montré sur la base de marquage et d'effets isotopiques que des composés X-éthyle et acétyle (X=N;O) éliminent respectivement de l'éthylène, et du cétène et ce via un mécanisme spécifique à 4 centres (9,10, 11,12). L'application de ces résultats devrait donc logiquement permettre de créer un ion fille fragment HS-Py^{•+} de structure pyridinique bien déterminée au départ d'éthylthiopyridines (schéma 3).



$i^* = \frac{[m^*(-CS)]_{HS-Py}}{[m^*(-CS)]_{DS-Py}}$		$i = \frac{\left \frac{[M-CS]^{*+}}{M^{*+}} \right _{HS-Py}}{\left \frac{[M-CS]^{*+}}{M^{*+}} \right _{DS-Py}}$	
1 ^{er} région	2 ^{ème} région	ISOMERES	
$\begin{array}{c} \text{Pyridine ring} - SC_2H_5 \\ 50\% \\ * \downarrow -C_2H_4 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Pyridine ring} - SC_2D_5 \\ 50\% \\ * \downarrow -C_2D_4 \end{array}$	1	2
$\begin{array}{c} \text{Pyridine ring} - SH \\ * \downarrow -CS \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Pyridine ring} - SD \\ * \downarrow -CS \end{array}$	1	3
1,15	1,1	1,2	4
1,13	1,11	0,9	2
1,35	1,3	1,15-1,2	4
1	1	1,17	3
1,15	1,3	1,5	4

Tableau 1.

Il devient dès lors possible de mesurer sur des mélanges équimolaires Py-S-C₂H₅ et Py-S-C₂D₅, l'effet isotopique pour la perte de CS au niveau des ions fragments H(D)S-Py^{1,+}.

L'égalité de i et de i^* déterminée d'une part pour l'ion moléculaire 3-mercaptopyridine et d'autre part au niveau du même ion fille fragment permet de confirmer à nouveau la spécificité du réarrangement cyclique à 4 centres lors de l'expulsion d'éthylène, puisque le dérivé 3-mercapto ne peut exister sous forme pyridinethione.

De plus, l'analogie dans les valeurs de i et i^* se retrouvant entre les ions filles et moléculaires HS-Py pour les isomères 2 d'une part et 4 d'autre part permet de confirmer à nouveau l'existence de la forme énethiolique en phase gazeuse, résultat s'accordant parfaitement avec les conclusions du travail de Undheim et coll. (2).

Remarquons aussi que contrairement aux dérivés substitués en position 3 et 4, seul le dérivé 2-éthylthiopyridine élimine de manière importante un radical hydrogène et sulfhydryle au départ de l'ion moléculaire. Ces éliminations ont été interprétées dans la littérature comme résultant de l'intervention ortho de l'azote pyridinique (13,14), ainsi qu'il en a été discuté précédemment.

CONCLUSIONS.

L'étude de mélanges équimolaires HS-Py et DS-Py révèle un abaissement dans l'abondance relative à la perte de CS suite à la deutériation de l'hydrogène labile. Une telle observation établie au niveau des isomères substitués en position 3 et 4 se confirme au départ des transitions métastables de première et seconde régions libres de champ. Ces résultats suggèrent que l'élimination de CS ne peut se concevoir que suite à la migration préalable de l'hydrogène sulfhydryque dans une étape déterminante et par conséquent correspondent à la mise en évidence des formes η nethioliques. En effet, une forme thiopyridone, pouvant éliminer directement CS, devrait conduire à l'absence d'effet isotopique primaire. Toutes ces observations sont appuyées par l'étude de mélanges équimolaires Py-S-C₂H₅ et Py-S-C₂D₅, qui par élimination de C₂H₄ et C₂D₄ via un processus de réarrangement cyclique à 4 centres, permettent de créer "in situ" les formes pyridinethiols. L'analogie entre les effets isotopiques mesurés d'une part au niveau des ions moléculaires H(D)S-Py et d'autre part, au niveau des mêmes ions filles fragments établit que pour les isomères 3 et 4 les tautomères η nethioliques constituent la phase gazeuse. La quasi insensibilité à la deutériation sur la perte de CS pour les substrats substitués en position 2, n'exclut pas la présence même unique du tautomère η nethiolique. En effet, l'intervention d'un effet ortho dû à l'azote pyridinique, facilitant le transfert de l'hydrogène sulfhydryque, peut rendre compte des résultats.

PARTIE EXPERIMENTALE.

Tous les spectres ont été relevés sur un spectromètre A.E.I. MS 902, soit par introduction directe (Intr. Dir.), soit via le système en verre (Intr. Liq.), travaillant à 70 eV.

Le courant d'émission est de 100 μ A, le potentiel d'accélération est fixé à 8 KV et la température de la source est de l'ordre de 130°C.

Les valeurs d'effet isotopique mentionnées constituent la moyenne de plusieurs balayages effectués dans les mêmes conditions expérimentales.

La comparaison des transitions métastables de première région libre de champ

est réalisée par la technique de refocalisation ionique du H.V. scan (15,16) (4 KV) en maintenant constante la tension du multiplicateur d'électrons. La réalisation de mélanges équimolaires HS-Py et DS-Py est obtenue par échange direct de l'hydrogène labile dans la source du spectromètre grâce à l'admission contrôlée de D₂O via le système d'introduction des gaz. L'évolution du taux de deutériation est suivie au moyen de l'oscilloscope de l'appareil et l'introduction de D₂O est coupée dès l'égalisation des composantes hydrogénée et monodeutériée.

L'enregistrement simultané des spectres de Py-S-C₂H₅ et Py-S-C₂D₅ n'appelle aucun commentaire particulier, le mélange étant réalisé préalablement à l'introduction dans le spectromètre. Les intensités relatives à celle du pic de base sont reportées ci-après. Seuls sont mentionnés les fragments dont l'intensité est supérieure à 3 %.

2-mercaptopyridine : [111]. Intr. dir. ; Produit Aldrich ; m/e 112(11), 111(100), 110(11), 84(5), 83(7), 82(3), 79(20), 78(28), 76(7), 67(72), 58(5), 57(5), 55,5(4), 52(17), 51(28), 50(10), 45(5), 39(15).

3-mercaptopyridine : [111]. Intr. liq. ; p.f. 81° (litt.(17) 78-80°) m/e 112(10), 111(100), 110(13), 84(13), 83(7,5), 82(3), 78(8), 67(12,5), 58(7), 57(5), 51(8), 50(3), 49(9), 45(4), 39(15).

4-mercaptopyridine : [111]. Intr. dir. ; Produit Aldrich ; m/e 112(10), 111(100), 110(11), 84(12), 83(5), 82(3), 78(17), 76(7), 67(15), 59(4), 58(7), 57(6), 54(11,5), 52(4), 51(25), 50(8), 46(5), 39(15).

2-éthylthiopyridine [139]. Intr. liq. ; p.é. 82°/12 mm (litt.(18) 89,5°/15 mm) ; m/e 140(9), 139(100), 138(30), 124(54), 111(39), 110(5), 107(7), 106(88), 104(5), 83(5), 80(15), 79(85), 78(42), 67(46), 52(21), 51(23), 50(6), 44(7), 39(19).

2-éthyl-d₅-pyridine [144]. Intr. liq. (18) ; m/e 145(8,5), 144(100), 143(5,5), 142(18,5), 128(3), 127(5), 126(70), 112(33), 111(6), 110(74), 83(5), 82(10), 81(6), 80(93), 79(5,5), 78(37), 76(5), 68(44), 53(8), 52(15), 51(21),

50(6), 45(4), 40(3), 39(18).

3-éthylthiopyridine [139]. Intr. liq. ; p.é. 102°/12 mm (18), m/e 140(8), 139(100), 125(3), 124(36), 111(30), 110(7,5), 84(8), 83(6), 82(3), 80(4,5), 79(3), 78(13), 67(12), 58(4), 57(4), 51(8,5), 50(3), 45(5), 39(24).

3-éthyl- δ_5 -thiopyridine [144]. Intr. liq. (18) ; m/e 145(8,5), 144(100), 143(3), 128(3), 127(3), 126(44), 112(26), 111(4), 110(3), 85(9), 83(5), 82(4), 79(3), 78(10), 68(11), 56(3), 51(6,5), 50(3), 39(18).

4-éthylthiopyridine [139]. Intr. liq., p.é. 88°-90°/3 mm (18) (litt. (19) 123°-126°/23-24 mm) ; m/e 140(10), 139(100), 125(4), 124(50), 112(3), 111(43), 106(4), 97(4), 84(7), 83(4), 80(8), 79(6), 78(12), 67(14), 61(4), 59(5), 58(4), 57(4), 54(6), 52(5), 51(18), 50(6), 45(6), 39(16).

4-éthyl- δ_5 -thiopyridine [144]. Intr. liq. (18) ; m/e 145(9), 144(100), 143(3), 127(4), 126(58), 112(33), 111(3), 99(4), 85(4,5), 83(3), 82(7,5), 80(4), 78(10), 69(3), 68(12), 66(4), 59(4), 57(3), 55(5), 52(4), 51(16), 50(5), 45(3), 44(3), 40(3), 39(14).

BIBLIOGRAPHIE.

1. A.R. KATRITZKY et I.M. LAGOWSKI dans *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Edité par A.R. Katritzky. Vol. 1, Academic Press, London, (1963), p.339.
2. T. GRØNNEBERG et K. UNDHEIM, *Org. Mass Spectrom.*, 6, 823 (1972).
3. T. GRØNNEBERG et K. UNDHEIM, *Tetrahedron Letters*, 3193 (1972).
4. A. MAQUESTIAU, Y. VAN HAVERBEKE et C. DE MEYER ; A.R. KATRITZKY, M.J. COOK et A.D. PAGE, *Can. J. Chem.* 53, 490 (1975).
5. J.H. BEYNON, R.G. COOKS, J.W. AMY, W.E. BAITINGER et T.Y. RIDLEY, *Anal. Chem.* 45, 1023 A (1973).
6. B.J.S. WANG et E.R. THORNTON. *J. Am. Chem. Soc.*, 90 (5), 1216 (1968).
7. I. HOWE et F.W. McLAFFERTY. *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 99 (1971).
8. M. BERTRAND, J.H. BEYNON et R.G. COOKS. *Org. Mass Spectrom.*, 7, 193 (1973).

9. I. HOWE et D.H. WILLIAMS. Chem. Commun., 1195 (1971).
10. N.A. UCCELLA, I. HOWE et D.H. WILLIAMS. Org. Mass Spectrom., 6, 229 (1972).
11. H. NAKATA et A. TATEMATSU. Org. Mass Spectrom., 5, 1343 (1971).
12. N.M.M. NIBBERING. Tetrahedron, 29, 385 (1973).
13. R. LAWRENCE et E.S. WAIGHT. J. Chem. Soc. B, 1 (1968).
14. K.F. KING, F.M. HERSHENSON, L. BAUER et C.L. BELL. J. Heterocyclic Chem., 6, 851 (1969).
15. K.R. JENNINGS. J. Chem. Phys., 43, 4176 (1965).
16. M. BARBER et R.M. ELLIOTT. American Society for Mass Spectrometry, 12 th Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Montreal, Canada, 1964.
17. H. WUEST et E. SAKEL. J. Am. Chem. Soc., 73, 1210 (1951).
18. J. RENAULT. Ann. Chim. (France), 10, 135 (1955).
19. A.F. VOMPE et N.V. MONICH. Dokl. Akad. Nauk SSSR 170, 89 (1966).
C.A. 66, 55.352 j (1967).

**Tautomeric Pyridines. Part XV.¹ Pyridone–Hydroxypyridine Equilibria
in Solvents of Differing Polarity**

By Judit Frank and Alan R. Katritzky,* School of Chemical Sciences, University of East Anglia, Norwich
NR4 7TJ

Reprinted from

JOURNAL
OF
THE CHEMICAL SOCIETY

PERKIN TRANSACTIONS II

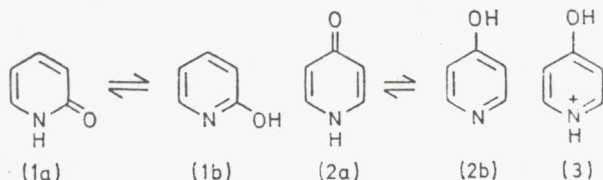
1976

Tautomeric Pyridines. Part XV.¹ Pyridone–Hydroxypyridine Equilibria in Solvents of Differing Polarity

By Judit Frank and Alan R. Katritzky,* School of Chemical Sciences, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ

Tautomeric equilibria of the hydroxypyridine–pyridone type are investigated for five compounds: the proportion of pyridone form, dominant for H₂O solutions, falls roughly linearly with the solvent polarity as measured by *Z*. In cyclohexane solution, comparable amounts of both forms are present.

2- AND 4-pyridone exist predominantly in the oxo-forms (1a) and (2a) in aqueous solution: the hydroxy-forms (1b) and (2b) are minor components with *pK_T* values 3.0 and 3.3, respectively.^{2,3} The effects of substituents on these tautomeric equilibria in aqueous solution are now well understood, and can be explained in terms of their relative effects on the acidity of the two protons in the conjugate acid [*e.g.* (3)].^{3,4}



We have previously⁵ investigated the dependence of such equilibrium constants on solvent polarity. For 6-chloro-2-pyridone and three different substituted 4-pyridones (and also 3-hydroxypyridine) we found that equations of type (1) held between *K_T* and Kosower *Z* solvent parameters for solvents α and β . The slopes *a* varied from 0.116 to 0.151. Because of the difficulties in applying the *pK_a* method in non-aqueous media, this

investigation⁵ was limited to compounds for which substituent effects had already caused considerable quantities of the hydroxy-form to occur in aqueous solution, and the u.v. method was utilised. It was pointed out that slopes of this order of magnitude would imply that 2- and 4-pyridone themselves should be predominantly in the hydroxy-forms (1b) and (2b) in hydrocarbon solvents, but that there appeared to be a tendency toward smaller slopes for compounds for which the oxo-form was more stabilised.

$$\log [K_{T(\alpha)}/K_{T(\beta)}] = a(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) \quad (1)$$

Since this previous work, it has become clear that 2- and 4-pyridone exist predominantly in the hydroxy-form (1b) and (2b) in the vapour phase: thus, u.v. comparison with fixed models⁶ shows [(1b)]/[(1a)] = 2.5 ± 1.5 at 120–140 °C, for the equilibrium in the vapour state and this is supported by previous⁷ ionization potential measurements and is further confirmed by other mass spectrometric⁸ studies. I.r. vapour phase measurements⁹ while not conclusive¹⁰ are certainly not incompatible.

In view of the expected similarity of tautomeric equilibria in the gas phase and in hydrocarbon solvents, we have reinvestigated some pyridones and quinolones lacking strongly electron donor or acceptor substituents

¹ Part XIV, S.-O. Chua, M. J. Cook, and A. R. Katritzky, *J.C.S. Perkin II*, 1973, 2111.

² A. R. Katritzky and J. M. Lagowski, *Adv. Heterocyclic Chem.*, 1963, **1**, 350.

³ J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, and P. Linda, 'The Tautomerism of Heterocycles,' Supplement No. 1 to *Adv. Heterocyclic Chem.*, 1976, ch. 2.

⁴ A. Gordon, A. R. Katritzky, and S. K. Roy, *J. Chem. Soc. (B)*, 1968, 556.

⁵ A. Gordon and A. R. Katritzky, *Tetrahedron Letters*, 1968, 2767.

⁶ P. Beak and F. S. Fry, jun., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 1700.

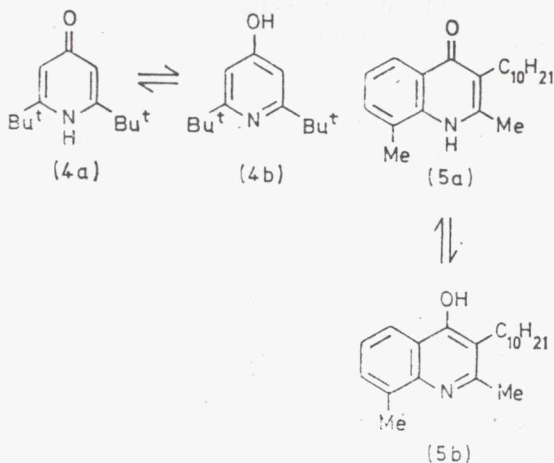
⁷ T. Grønneberg and K. Undheim, *Org. Mass. Spectrometry*, 1972, **6**, 823.

⁸ A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke, C. de Meyer, A. R. Katritzky, M. J. Cook, and A. D. Page, *Canad. J. Chem.*, 1975, **53**, 490.

⁹ É. S. Levin and G. N. Rodionova, *Doklady Akad. Nauk S.S.S.R.*, 1965, **164**, 584 (*Doklady Chem.*, 1965, **164**, 910); 1967, **174**, 1132 (*Doklady Phys. Chem.*, 1967, **174**, 442); 1969, **189**, 326 (*Doklady Chem.*, 1969, **189**, 900).

¹⁰ M. J. Cook, A. R. Katritzky, P. Linda, and R. D. Tack, *J.C.S. Perkin II*, 1972, 1295.

in non-polar media. As the unsubstituted compounds are sparingly soluble, we initially studied (4) and (5).



EXPERIMENTAL

Compounds.—Commercial samples were sublimed to provide 2-pyridone, m.p. 106 °C (lit.,¹¹ 107 °C); 4-pyridone, m.p. 147–148 °C (lit.,¹¹ 148 °C); 4-quinolone, m.p. 196–197 °C (lit.,¹¹ 195–198 °C). A sample of 2,6-di-t-butyl-4-pyridone, m.p. 171–172 °C (lit.,¹² 170.5–172 °C) was supplied by Professor H. C. van der Plas.

3-Decyl-2,8-dimethyl-4-quinolone.—Sodium metal (0.8 g, 0.035 mol) was dissolved in EtOH (30 ml) and ethyl acetoacetate (4.55 g, 0.035 mol) added. The mixture was heated under reflux for 1.5 h then n-decyl bromide (8.4 g, 0.038 mol) was added and heating continued for 9 h more. After 12 h at 20 °C solid was filtered off and after removing solvent, the residue was distilled to give crude ethyl n-decylacetoacetate, b.p. 140–150 °C at 2 mmHg.

o-Toluidine (2.25 g, 0.021 mol) and ethyl-n-decylacetoacetate (5.7 g, 0.021 mol) were stirred at 20° for 10 days to

RESULTS AND DISCUSSION

U.v. Spectra.—The u.v. spectrum of 2,6-di-t-butyl-4-pyridone varies considerably with solvent polarity (Figure 1). The spectrum in chloroform is very similar to the published spectrum¹² in methanol (Table 1) and these absorptions are similar to that found for 4-pyridone in polar solvents (Table 1). Undoubtedly in these polar

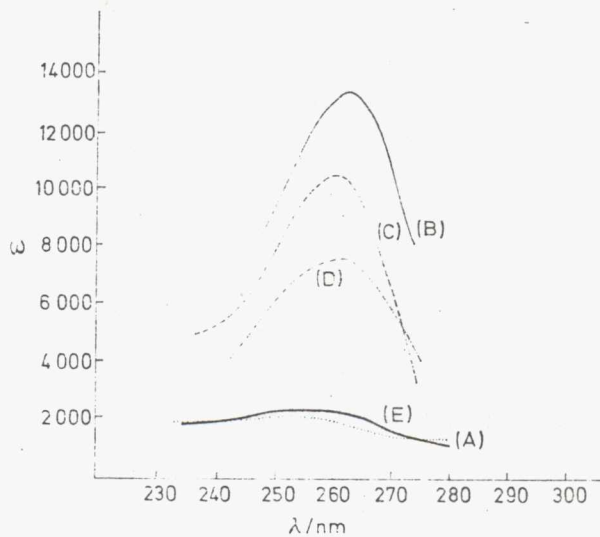


FIGURE 1 U.v. spectra of 2,6-di-t-butyl-4-pyridone: cyclohexane (A); chloroform (B); cyclohexane-ethanol (1:1) (C); cyclohexane-chloroform (90:10) (D); cyclohexane-ethanol (99:1) (E)

solvents both compounds exist very predominantly in the pyridone form. Figure 1 clearly demonstrates that the extinction falls as the solvent polarity decreases.

TABLE 1

U.v. absorption maxima (nm) and intensities (log ϵ) for pyridones and quinolones in solvents of varying polarity

	Water		EtOH		MeOH		MeCN		CHCl ₃		1% EtOH 99% C ₆ H ₁₂		C ₆ H ₁₂	
	λ	log ϵ	λ	log ϵ	λ	log ϵ	λ	log ϵ	λ	log ϵ	λ	log ϵ	λ	log ϵ
2-Pyridone	293	3.77 ^a	299	3.87 ^b	297	3.80 ^c	303	3.86 ^b	296	3.81 ^b	300	3.65 ^b	295	3.68 ^b
4-Pyridone	253	4.17 ^d	257	4.26 ^{b,e}	256	4.15 ^c	256	4.18 ^b	259	4.03 ^b	258	2.77 ^b		
2,6-Di-t-butyl-4-pyridone		<i>g</i>		<i>g</i>	258	4.17 ^h		<i>g</i>	263	4.13 ^b	251	3.38 ^b	255	3.35 ^b
4-Quinolone			317	4.08 ^b					318	4.0 ⁱ				
			330	4.12 ^b					331	4.1 ⁱ				
			318	4.15 ^j	<i>g</i>		317	4.08 ^b	319	4.05 ^b	<i>f</i>		<i>f</i>	
			332	4.18 ^j			330	4.12 ^b	332	4.11 ^b				
3-Decyl-2,8-dimethyl-4-quinolone			323	4.13 ^b	<i>g</i>		322	4.10 ^b	324	4.03 ^b	<i>g</i>		321	3.95 ^b
			336	4.13 ^b			335	4.11 ^b	338	4.08 ^b			335	3.99 ^b

^a S. F. Mason, *J. Chem. Soc.*, 1957, 5010. ^b Present measurements were carried out in 1 cm cells with concentration in range 5×10^{-5} – 10^{-4} M. ^c H. Specker and H. Gawrosch, *Ber.*, 1942, **75**, 1338. ^d S. F. Mason, *J. Chem. Soc.*, 1959, 1253. ^e Lit., log ϵ_{256} 4.16 (I. G. Ross, *J. Chem. Soc.*, 1951, 1374). ^f Insufficiently soluble for determination. ^g Not measured. ^h Ref. 12. ⁱ J. K. Landquist, *J. Chem. Soc.*, 1951, 1038. ^j J. M. Hearn, R. A. Morton, and J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.*, 1951, 3318.

gave the crude crotonate. The crotonate (2.2 g) was heated in paraffin oil (25 ml) for 30 min at 240–245 °C. On cooling, the quinolone separated (0.4 g, 20%); it crystallised as plates, m.p. 165 °C (from ethyl acetate) (Found: C, 79.6; H, 9.6; N, 5.0. C₂₁H₃₁NO requires C, 80.5; H, 9.9; N, 4.5%).

¹¹ L. Mázor, 'Szerveskémiai analitikai Kézikönyv,' Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1966.

¹² H. C. van der Plas and H. J. den Hertog, *Tetrahedron Letters*, 1960, 13.

Similar behaviour is found for 4-pyridone (Figure 2) the log ϵ values for H₂O, EtOH, MeOH, and MeCN are all identical to within experimental error (Table 1), but the extinction falls significantly for CHCl₃ as solvent, and reaches a low value in cyclohexane (Figure 2). However,

for 2-pyridone the changes are much less, and do not show the same clear trend with solvent polarity.*

We have also investigated 3-decyl-2,8-dimethyl-4-quinolone (Figure 3) and 4-quinolone. In the decyl-4-

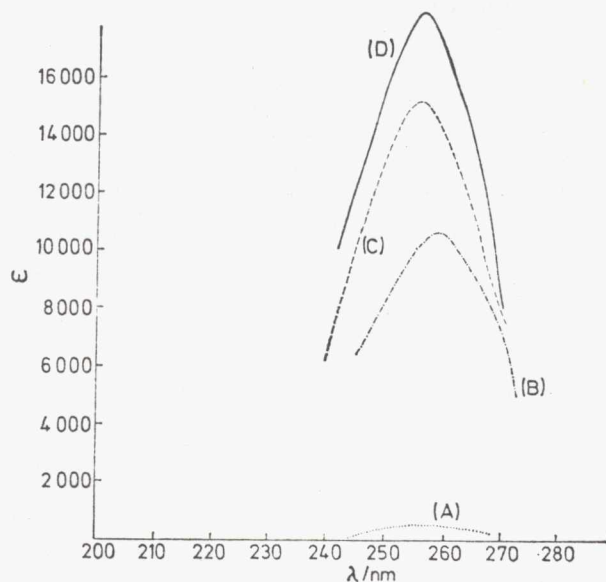


FIGURE 2 U.v. spectra of 4-pyridone: 1% EtOH-99% cyclohexane (A); chloroform (B); acetonitrile (C); ethanol (D)

quinolone, there is a clear sequence of decrease in extinction with solvent polarity, but no significant change for 4-quinolone.

Tautomeric Equilibrium Constants.—From the ϵ value at the absorption maxima given in Table 1 we have

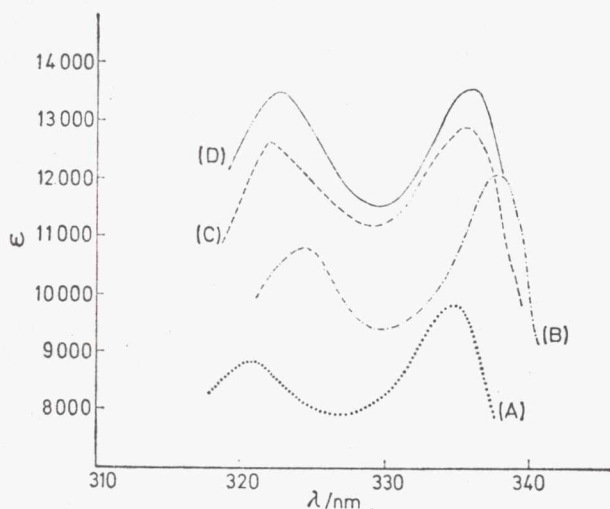


FIGURE 3 U.v. spectra of 2,8-dimethyl-3-decyl-4-quinolone: cyclohexane (A); chloroform (B); acetonitrile (C); ethanol (D)

calculated K_T values (Table 2) using equation (2) and the values of ϵ_{OH} and ϵ_{NH} shown in Table 3, which were measured or estimated from the published work quoted.

* *Note added in proof:* We now believe that under the conditions used in this paper 2-pyridone is still considerably dimerised accounting for its less regular behaviour.

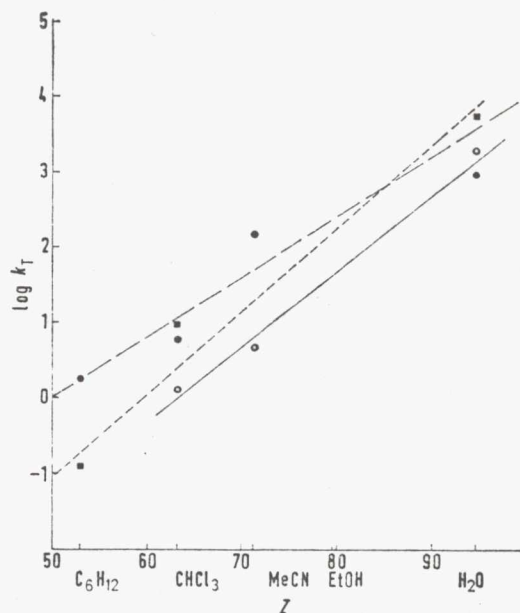


FIGURE 4 Plot of $\log K_T$ vs. Z for: 2-pyridone (●), 4-pyridone (○), and 2,6-di-*t*-butyl-4-pyridone (■)

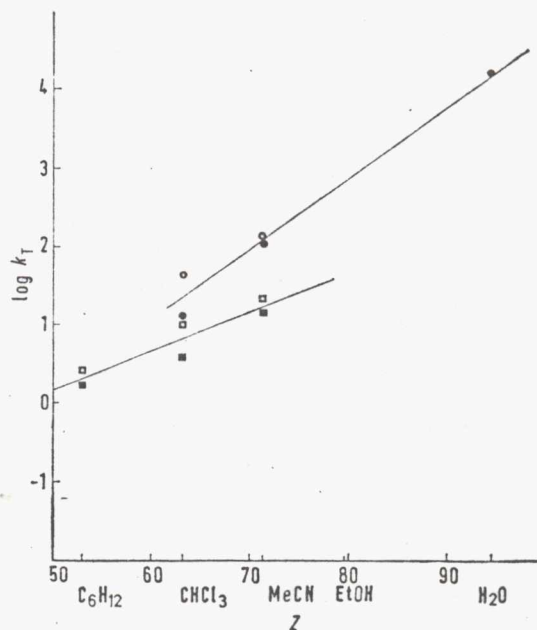


FIGURE 5 Plot of $\log K_T$ vs. Z for: 4-quinolone at 318 (●) and 331 (○) nm; 3-decyl-2,8-dimethyl-4-quinolone at 322 (■) and 335 (□) nm. The lines shown are based on averages for the measurements at the two wavelengths

$\log K_T$ Values determined from u.v. data become increasingly inaccurate as $\log K_T$ varies from 0: at $\log K_T$ ca. 2 an uncertainty of ca. 0.3 units could occur, but

$$K_T = (\epsilon_{OH} - \epsilon) / (\epsilon - \epsilon_{NH}) \quad (2)$$

for smaller values of $\log K_T$ the uncertainty is considerably less than this. In Table 2 we also include values of $\log K_T$ for H_2O which are available in the literature and which were determined by the standard pK_a method.

TABLE 2
Tautomeric equilibrium constants for [NH]/[OH] equilibria
log K_T Values in

Compound	Cyclohexane	Chloroform	Acetonitrile	Water from pK_a in water	Slope
2-Pyridone	0.24	0.78	2.17	2.96 ^a	0.08
4-Pyridone		0.11	0.66	3.29 ^b	0.10
2,6-Di-t-butyl-4-pyridone	-0.92	0.96		3.74 ^c	0.11
4-Quinolone		1.11 ^d	2.04 ^d	4.19 ^b	0.09
		1.63 ^e	2.12 ^e		
3-Decyl-2,8-dimethyl-4-quinolone	0.23 ^g	0.57 ^g	1.16 ^g		0.05 ^f
	0.42 ^h	0.99 ^h	1.33 ^h		

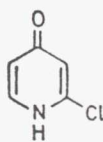
^a Ref. 10. ^b A. Albert and J. N. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 1956, 1294. ^c Value for 2,6-dimethyl-4-pyridone, P. Bellingham, C. D. Johnson, and A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. (B)*, 1968, 866. ^d Value at 317 nm. ^e Value at 330 nm. ^f Value based on average for the measurements at 317 and 330 nm. ^g Value at 323 nm. ^h Value at 336 nm. ⁱ Value based on average for the measurements at 323 and 336 nm.

TABLE 3
Spectroscopic data for tautomeric equilibrium constant determinations

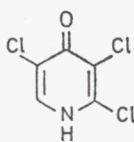
Compound	Model for C=O form					Model for OH form				
	Nature	λ	ϵ	Solvent	Ref.	Nature	λ	ϵ	Solvent	Ref.
2-Pyridone	{ NH	299	7 500	EtOH	<i>a</i>	{ OEt	300	100	MeOH	<i>b</i>
	{ (cf. NMe	300	6 300	MeOH)	<i>b</i>	{ (cf. OEt	270	4 300	MeOH)	<i>b</i>
4-Pyridone	{ NH	257	18 400	EtOH	<i>a</i>	{ OEt	260	700	EtOH	<i>a</i>
	{ (cf. NMe	262	18 200	MeOH)	<i>b</i>	{ (cf. OMe	245	1 000	MeOH)	<i>b</i>
2,6-Di-t-butyl-4-pyridone	{ NH	258	14 800	MeOH	<i>c</i>					
	{ NH	317	12 100	EtOH	<i>a</i>	{ OMe	318	1 000	EtOH	<i>e</i>
4-Quinolone	{ (cf. NMe	330	13 300				330	100		
	{ (cf. NMe	325	12 800	EtOH)	<i>e</i>	{ (cf. OMe	283	7 900	EtOH)	<i>e</i>
	{ NH	338	15 200							
3-Decyl-2,8-dimethyl-4-quinolone	{ NH	323	13 400	EtOH	<i>a</i>			<i>f</i>		
		336	13 500							

^a This work. ^b H. Specker and H. Gawrosch, *Ber.*, 1942, 75, 1338. ^c Ref. 12. ^d As for 4-pyridone. ^e J. M. Hearn, R. A. Morton, and J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.*, 1951, 3318. ^f As for 4-quinolone.

Variation of log K_T with Solvent Polarity.—We find that the best correlation is given by Kosower Z values¹³ (E_T ¹³ gave distinctly curved plots). Figure 4 shows a



(6)



(7)

plot of log K_T against Z . This plot includes data for 2-chloro- (6) and 2,3,5-trichloro-4-pyridone (7) which were previously reported⁵ and incorporates the H_2O

point for the pK_a method for the compounds presently investigated together with the K_T values for non-polar solvents determined by the u.v. method. Although some scatter occurs, it is evident that the same general pattern is found for all the compounds in Figures 4 and 5. For five of the compounds studied, the slopes of 0.05—0.11 for $d \log K_T / d Z$ are towards the lower end of the range 0.12—0.15 found previously⁵ over a limited range of Z values.

We thank Dr. M. J. Cook for help in this investigation.

[5/2046 Received, 20th October, 1975]

¹³ C. Reichardt, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1965, 4, 29.

**A Novel Mass-spectroscopic Technique for the Investigation of
Vapour-phase Tautomeric Equilibria**

By ANDRÉ MAQUESTIAU,* YVES VAN HAVERBEKE, ROBERT FLAMMANG, and HENRI MISPREUVE
(*Universite de l'Etat, Service de Chimie Organique, Faculte des Sciences, 19 Avenue Maistriaux, 7000 Mons, Belgium*)

ALAN R. KATRITZKY* and JOAN ELLISON
(*School of Chemical Sciences, University of East Anglia, Norwich, NR4 7TJ*)

and JUDIT FRANK and ZOLTAN MÉSZÁROS
(*Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Ltd., 1325 Budapest, Pf 110, Hungary*)

Reprinted from

**Journal of The Chemical Society
Chemical Communications
1979**

The Chemical Society, Burlington House, London W1V 0BN

A Novel Mass-spectroscopic Technique for the Investigation of Vapour-phase Tautomeric Equilibria

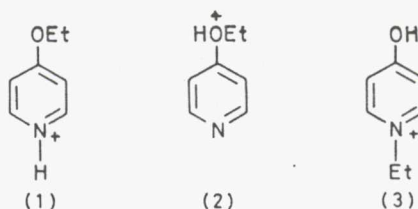
By ANDRÉ MAQUESTIAU,* YVES VAN HAVERBEKE, ROBERT FLAMMANG, and HENRI MISPREUVE
(Université de l'Etat, Service de Chimie Organique, Faculté des Sciences, 19 Avenue Maistriau, 7000 Mons, Belgium)

ALAN R. KATRITZKY* and JOAN ELLISON
(School of Chemical Sciences, University of East Anglia, Norwich, NR4 7TJ)

and JUDIT FRANK and ZOLTAN MÉSZÁROS
(Chinoïn Pharmaceutical and Chemical Works Ltd., 1325 Budapest, Pf 110, Hungary)

Summary Comparison of collision-induced dissociation-mass analysed ion kinetic energy (CID-MIKE) spectra of cations found by chemical ionisation ethylation with those of chemical ionisation protonation of fixed ethyl derivatives, allows identification of predominant tautomers in vapour phase equilibria.

ETHYLATIONS and protonations of molecules have frequently been observed in CI (chemical ionisation) mass spectra.¹ We have now shown that (kinetically controlled) protonation of 4-ethoxypyridine gives a mixture of cations (1) and (2), identified by their CID (collision induced dissociation) mass spectra analysed by the MIKE technique (mass-analysed ion kinetic energy). Similarly, we find that 1-ethyl-4-pyridone on protonation yields solely (3). Comparison of the cation formed by ethylation of gaseous 4-pyridone-4-hydroxypyridine with the preceding spectra



Similar study of the *O*- and *N*-ethyl and tautomeric compounds of the 4-hydroxyquinoline series shows clearly that here the 4-quinolone structure (4) predominates over (5). However, for the corresponding 3-ethoxycarbonyl derivative it is the hydroxy tautomer (7) which is preferred to (6). Furthermore, it can be deduced that 2-quinolone predominates over 2-hydroxyquinoline. These equilibria have not previously been investigated in the gas phase.

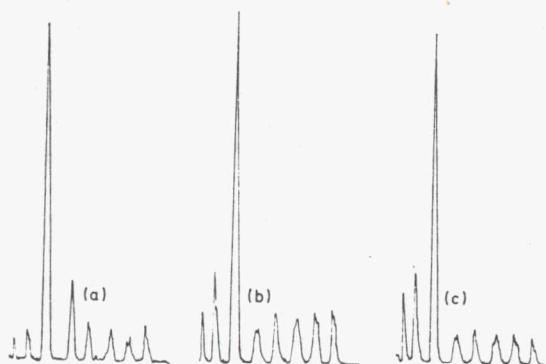
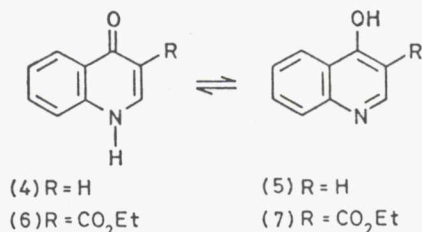


FIGURE. CI-CID-MIKE spectra: (a) protonation of 4-ethoxypyridine; (b) protonation of 1-ethyl-4-pyridone; (c) ethylation of 4-pyridone-4-hydroxypyridine.

(Figure) shows clearly its structure as (3), and consequently demonstrates the preponderance of 4-hydroxypyridine in the vapour phase equilibrium, in agreement with other work.²

The above work demonstrates that the CID-MIKE technique possesses considerable potential for the structural study of cations generated by chemical ionisation techniques. We believe that significant conclusions could already be drawn with the present technique for a wide variety of tautomeric problems, and with better resolution and deeper understanding of fragmentation mechanisms, the method will become even more powerful. It forms a most useful adjunct to the previous mass spectroscopic,³ ion cyclotron resonance,⁴ and photoelectronic spectroscopy techniques,⁵ which have been used to investigate vapour phase tautomeric equilibria.

(Received, 18th June 1979; Com. 643.)

¹ F. H. Field in 'Ion-Molecule Reactions,' ed. J. L. Franklin, Plenum, New York, 1972, Vol. 1, p. 261.

² P. Beak, *Accounts Chem. Res.*, 1977, **10**, 186, and references therein.

³ Ionisation potentials: T. Grønneberg and K. Undheim, *Org. Mass Spectrom.*, 1972, **6**, 823; isotopic effects: A. Maquestiau, Y. van Haverbeke, C. de Meyer, A. R. Katritzky, M. J. Cook, and A. D. Page, *Canad. J. Chem.*, 1975, **53**, 490; *in situ* formation of individual tautomers: A. Maquestiau, Y. van Haverbeke, R. Flammang, and H. Mispreuve, *Org. Mass Spectrom.*, 1977, **12**, 205.

⁴ M. J. Cook, A. R. Katritzky, M. G. Taagepera, T. D. Singh, and R. W. Taft, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 6048.

⁵ M. J. Cook, S. El-Abbady, A. R. Katritzky, C. Guimon, and G. Pfister-Guillouzo, *J.C.S. Perkin II*, 1977, 1652.

IONISATION CHIMIQUE DE STRUCTURES HYDROXYPYRIDINES.

A. MAQUESTIAU, Y. VAN HAVERBEKE, R. FLAMMANG et H. MISPREUVE.

Université de l'Etat, Service de Chimie Organique,
Faculté des Sciences, 19, avenue Maistriau, 7000 Mons
Belgique.

A.R. KATRITZKY et J. ELLISON.

School of Chemical Sciences, University of East Anglia,
Norwich NR4 7TJ.

J. FRANK et Z. MESZAROS.

Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Ltd.,
1325 Budapest, P.O. 110, Hungary.

Received 9/7/1979

Accepted 6/8/1979.

ABSTRACT.

" Collision Induced Dissociation/Mass analyzed Ion Kinetic Energy " (CID/MIKE) spectrometry is applied to study the structure of cations generated by the chemical ionisation of hydroxypyridines and related compounds.

The method described allow, in many cases, the determination of tautomeric structures in the gas phase.

I. INTRODUCTION.

La technique d'ionisation chimique (CI)^(1,2,3) consiste à ioniser des composés par des réactions ion-molécule plutôt que par impact électronique direct. Cette méthode permet de former des ions moléculaires protonés (MH^+) intenses présentant en général très peu de fragmentations.

Le couplage d'une source à ionisation chimique et d'un spectromètre de masse à géométrie inversée (présentant la séquence Source - Analyseur Magnétique - Analyseur Electrique - Détecteur) permet d'aborder des problèmes tels que l'étude structurale de cations formés dans une source à haute pression^(4,5). Grâce à cette configuration instrumentale, on peut sélectionner spécifiquement une espèce ionique de rapport masse sur charge donné et recueillir les fragments issus des dissociations spontanées et/ou induites par collision de cet ion grâce à la technique CID/MIKE (Collision Induced Dissociation/Mass analyzed Ion Kinetic Energy spectrometry)^(6,7,8,9).

Les spectres CID/MIKE constituent de véritables cartes d'identité des ions et sont de ce fait immédiatement exploitables pour l'établissement de corrélations structurales^(5,10,11) et l'analyse de mélanges^(12,13,14).

Bien que l'étude de la structure en phase gazeuse des hydroxypyridines ait fait l'objet d'un certain nombre de travaux⁽¹⁵⁾, certains problèmes restent en suspens. En fait, il n'existe pas de méthode idéale de détermination de l'équilibre tautomère en phase gazeuse. Les méthodes spectroscopiques (IR et UV)⁽¹⁵⁾ sont rendues délicates par la nécessité de vaporiser les échantillons de manière homogène et limitées à des modèles relativement simples.

En spectrométrie de masse, les études basées sur les potentiels d'ionisation⁽¹⁶⁾, les effets isotopiques⁽¹⁷⁾ ou la formation *in situ* des diverses formes tautomères^(18,19) constituent des cas d'espèces.

Notons également des méthodes récentes basées sur la détermination de basicités en phase gazeuse par Résonance Ionique Cyclotronique (ICR)⁽²⁰⁾ ainsi que l'usage des spectres photoélectroniques⁽²¹⁾.

Ce travail décrit l'étude structurale des cations générés par ionisation chimique au méthane de 2 et 4-hydroxypyridines diversément substituées (tabl.1) et a été réalisée parallèlement à une étude en phase condensée de A.R.Katritzky et coll.

Les composés 1, 4, 7, 10, 13, 16 et 19 étant susceptibles de participer à un équilibre tautomère de type éno-l-céto-ne, on peut espérer obtenir des renseignements concernant la phase gazeuse par identification des fragments caractéristiques formés au départ des ions moléculaires protonés. D'autre part, la réaction d'éthylation de substrats organiques étant fréquemment observée en ionisation chimique au méthane⁽²²⁾, nous avons également entrepris la comparaison des spectres CID des molécules tautomérisables éthylées en source aux spectres des formes fixes O- et N-éthylées protonées. (cfr. tabl. 1).

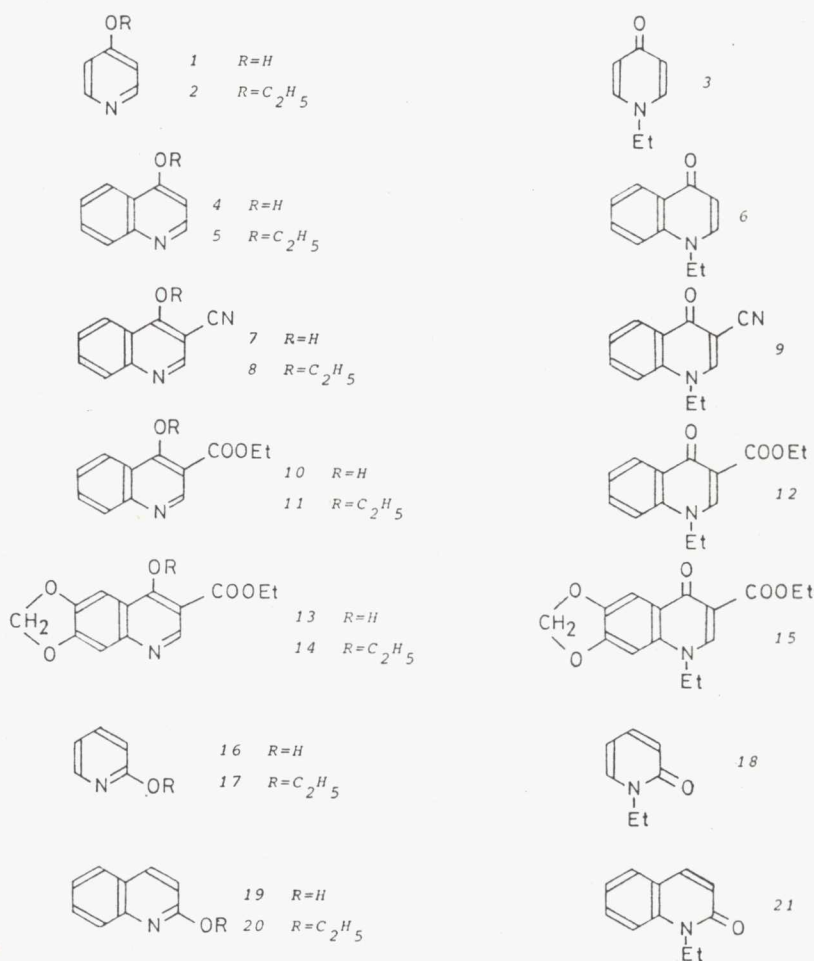


TABLEAU 1. Liste des composés étudiés.

Com- posé	$[MH-C_2H_5OH]^+$	$[MH-C_2H_4]^+$	$[MH-CH_4]^+$	$[M^+]$	$[MH]^+$	$[M+29]^+$	$[M+41]^+$	$[2M+H]^+$	$[2M+29]^+$	$[3M+1]^+$
1				5	100	20	4	383 ^b	76	107
2		16		3	100	16	7	4		
3				5	100	24	8	78	3	
4				5	100	21	5	354 ^b	60	
5		18	9	6	100	19	7			
6				9	100	78	24	183 ^b	9	
7				4	100	26	8	17	4	
8				4	100	19	10	32		
9			2	4	100	41	16	94 ^b	11	
9c				4	100	16	8	3		
10	8		6	5	100	32	10	8		
11	3		8	6	100	71	22	158 ^b	5	
12	12			5	100	18	9	7		
13	7		7	7	100	23	8			
14	4		2	6	100	23	10	8		
15	8			4	100	19	7	2		
16				6	100	14	6	147 ^b	22	129
17		10	4	4	100	20	12	86 ^b	2	
18				6	100	13	5	5		
19				6	100	19	6	2		
20		1	1	8	100	16	9	63 ^b	3	
21		1	1	14	100	39	14	79 ^b	1	

TABLEAU 2. Spectres de masse conventionnels en ionisation chimique au méthane des composés étudiés 1 à 21^a.

^a Intensités exprimées par rapport aux ions moléculaires protonés (MH^+).

^b Les intensités particulièrement grandes des dimères protonés sont dues à une pression partielle élevée de ces composés dans la source (voir texte).

^c Spectre repris en présence de quantités plus faibles de produit.

II. RESULTATS ET DISCUSSION.

Le tableau 2 rassemble les spectres de masse des composés étudiés en ionisation chimique au méthane. L'ion moléculaire protoné constitue généralement le pic de base des spectres sauf dans le cas des composés 1, 4, 11 et 16 pour lesquels la majorité du courant ionique total est porté par le dimère protoné ($[2M+H]^+$). Ces composés sont trop volatils (pression partielle élevée) quand la sonde d'introduction directe est utilisée.

Les complexes collisionnels classiquement observés lors de l'utilisation du méthane comme gaz réactant, à savoir $[M+C_2H_5]^+$ et $[M+C_3H_5]^+$ sont également mis en évidence.

De l'examen du tableau 2, il ressort que dans la majorité des cas, les intensités relatives de l'ion moléculaire protoné (MH^+) et des ions d'addition ($[M+C_2H_5]^+$, $[M+C_3H_5]^+$) sont de même ordre de grandeur. Certains dérivés (6, 9, 11 et 21 et dans une moindre mesure 17 et 20) semblent toutefois faire exception à cette observation.

Cette discordance semble provenir d'une diminution de la quantité d'ions $[MH]^+$ présents dans la source à cause de leur tendance à réagir avec des molécules neutres de produit (M) pour former de grandes quantités de dimère protoné $([2M + 1]^+)$. Par contre, les ions $[M + C_2H_5]^+$ ne subissent pratiquement pas d'addition de M dans le cas de formes bloquées comme le montrent les intensités relatives particulièrement faibles des ions $([2M + C_2H_5]^+)$. Cette explication est confirmée par le fait que i) si on compare, dans le cas des composés faisant exception, l'intensité de l'ion $[M + C_2H_5]^+$ à la somme des intensités de $[MH]^+$ et $[2M + H]^+$, on retombe sur un rapport 23/100 compatible avec les autres composés, ii) si on examine les spectres de masse en l'absence de dimère de ces mêmes composés (cfr. 9), on constate que les intensités relatives ne présentent plus d'anomalie.

Les spectres présentent en général très peu de fragmentations : les seuls fragments intenses correspondent à des pertes de molécules neutres au départ d'ions moléculaires protonés. Ainsi, les composés 0-éthylés 2 et 5 éliminent une molécule d'éthylène alors que tous les composés substitués par un groupement éthoxycarbonyl 10 à 15 perdent une molécule d'éthanol.

On peut espérer obtenir des renseignements au sujet de la structure des cations formés en source en forçant ceux-ci à se fragmenter par interaction avec un gaz de collision. C'est le problème que nous abordons dans ce qui suit.

A. Analyse des spectres CID/MIKE des dérivés du type 4-hydroxypyridine.

La 4-hydroxypyridine constitue un bon exemple en temps que support d'une étude structurale de systèmes tautomérisables en phase gazeuse. En effet, les études entreprises ont conduit à la conclusion de la présence unique de la forme hydroxylée en l'absence de solvation^(15,16,17).

I. Système 4-hydroxypyridine/4-pyridone (composés 1 à 3).

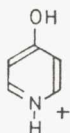
a. Forme libre protonée (1 protoné) (m/z 96).

Le spectre CID/MIKE de l'ion moléculaire protoné de 1 (tabl. 3) ne présente pas de fragmentation particulièrement intense.

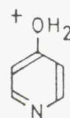
Le pic de base correspond aux pertes non résolues de 28 et 29 u.m.a. (vraisemblablement $HN=CH'$ et HCO'). On observe également des fragments de masse m/z 41 et 55 pouvant correspondre à la cassure de la molécule en N_1-C_2 et C_4-C_5 avec rétention de charge sur chacun des deux fragments et un épaulement provenant de la perte de 17 u.m.a. (OH') (m/z = 79). Ces fragmentations sont compatibles avec la formation d'une structure de type A*. Néanmoins, l'observation d'une perte assez intense de 18 u.m.a. (H_2O) suggère la coexistence d'une forme de type hydroxyle 0-protonée B.

L'origine des autres fragments (m/z 76, 53, 51, 44, 39, 28, 27) n'est concevable que sur base de mécanismes de fragmentation complexes.

* Dans la suite de l'exposé, nous désignerons par des lettres MAJUSCULES les structures formées par protonation des composés tautomérisables. Nous utiliserons les lettres minuscules en italiques dans les autres cas.



A



B

Les pics correspondant à ces fragmentations ne fournissent aucune information structurale complémentaire mais leurs positions et/ou intensités relatives sont dans certains cas utiles pour la comparaison des structures (voir plus loin). La formation de la structure A est envisageable par protonation des deux formes tautomères et les données issues de ce spectre ne fournissent donc pas d'information au sujet de la composition de la phase gazeuse. C'est pourquoi il nous paraît intéressant d'examiner si les formes bloquées par des groupements éthyles de 1 conduisent à des fragments plus caractéristiques de leur structure.

1 m/z 96	79	78	76	68	67	55	53	51	44	41	39	28	27		
	8	11	2	15	10	4	7	7	2	14	10	8	3		
4 m/z 146	128	117	104	90	77	64	51	39	29						
	10	24	10	20	14	8	9	4	2						
7 m/z 171	153	142	128	115	104	89	77	64	51	39					
	10	14	7	21	10	11	11	6	8	2					
10 m/z 218	203	190	172	158	145	128	116	104	89	77	64	52			
	9	11	50	1	14	1	4	4	2	1	1	1			
13 m/z 262	247	234	216	201	189	172	159	147	131	119	103	83	76	63	53
	7	12	44	1	18	3	3	2	2	1	2	1	2	1	1
16 m/z 96	78	77	67	51	44	41	39	28							
	55	11	9	7	2	5	7	5							
19 m/z 146	128	127	117	101	89	77	63	51	39						
	46	21	10	5	8	4	3	3	1						

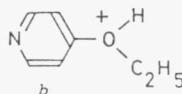
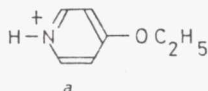
TABLEAU 3. Spectres CI/CID/MIKE des formes libres protonées^a.

^a On reprend dans ce tableau les masses et les intensités correspondant aux sommets des différents massifs. En raison des problèmes de résolution (voir partie expérimentale), il n'est pas possible d'estimer avec précision les intensités relatives des transitions non résolues. On discute dans le texte des fragments dont l'attribution revêt une importance structurale qui apparaissent sous la forme d'épaulements et ne figurant pas dans le tableau.

b. 4-éthoxypyridine (2 protoné) (m/z 124).

Le pic de base du spectre CID de l'ion moléculaire protoné de la 4-éthoxypyridine 2 correspond à une perte de 28 u.m.a. que l'on peut attribuer à l'élimination d'une molécule d'éthylène (tabl. 4a). On observe également la perte d'un radical éthyle ainsi qu'une élimination assez intense d'un fragment de masse 45 correspondant au radical éthoxyle. Cette dernière fragmentation s'explique si la protonation se déroule au niveau de l'azote pyridinique avec formation d'un cation de type a. Le fragment de faible intensité observé à m/z 108 (perte de méthane) correspond probablement à une élimination en 1,2 après protonation de l'atome d'oxygène (structure b) conduisant à un cation oxonium.

Une telle élimination de molécule d'alcane au départ d'un site cationique comportant un hétéroatome alkylé (cation oxonium⁽²³⁾ ou ammonium quaternaire⁽²⁴⁾) a en effet été décrite dans la littérature.



c. N-éthyl-4-pyridone (3 protoné) (m/z 124).

Bien que l'on retrouve comme pic de base du spectre la perte d'éthylène, le spectre du composé 3 se distingue assez du précédent par l'absence du fragment m/z 79 (perte du radical éthoxyle) ainsi que par l'intensité et le profil du massif dominé par la perte du radical hydroxyle ; ceci suggère la formation du cation c et l'absence d'une structure isomère protonée au niveau de l'azote d, pour laquelle on aurait pu prévoir une élimination intense de méthane (cf. tabl. 4a).

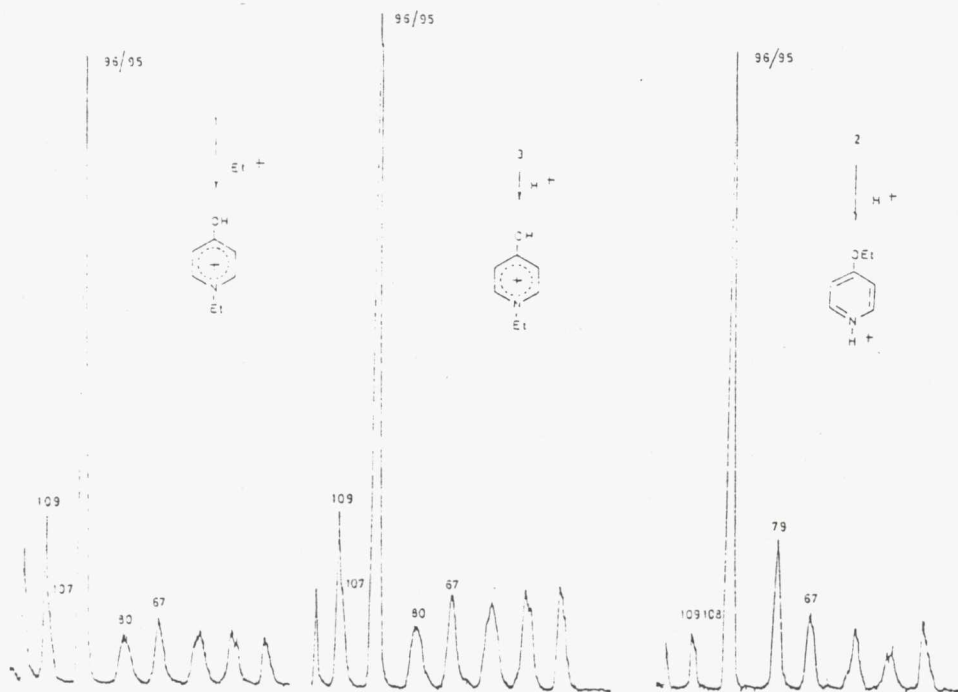
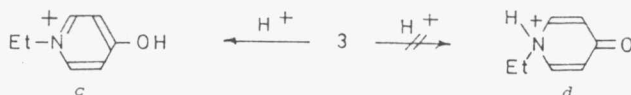


FIGURE 1. Spectres CI/CID/MIKE des dérivés de la 4-hydroxypyridine (composés 1 à 3).

a. Groupe de la 4-hydroxypyridine (composés 1 à 3) (m/z 124).											
m/z	109	108	107	96	95	80	79	67	52	39	29
1+C ₂ H ₅ ⁺	10	-	5	39	29	3	-	4	3	3	3
2+H ⁺	3	3	-	38	32	-	9	5	4	2	4
3+H ⁺	9	-	5	33	31	3	-	5	4	5	5

b. Groupe de la 4-hydroxyquinoléine (composés 4 à 6) (m/z 174).												
m/z	158	146	130	129	116	103	89	77	63	51	39	29
4+C ₂ H ₅ ⁺	7	56	-	10	6	3	5	4	3	3	1	2
5+H ⁺	5	51	-	10	6	3	6	5	4	4	2	4
6+H ⁺	20	44	6	-	6	6	5	7	2	2	<1	<1

c. Groupe de la 3-cyano-4-hydroxyquinoléine (composés 7 à 9) (m/z 199).												
m/z	184/183	171	157	154	142	127	115	103	88	76	63	51
7+C ₂ H ₅ ⁺	9	65	1	3	3	3	5	3	2	3	1	2
8+H ⁺	4	70	-	9	4	3	3	2	2	2	1	1
9+H ⁺	14	51	4	-	5	4	7	4	3	4	2	2

d. Groupe de la 3-éthoxycarbonyl-4-hydroxyquinoléine (composés 10 à 12) (m/z 246).																	
m/z	231	217	200	190	185	172	157	145	143	129	115	103	101	89	77	62	51
10+C ₂ H ₅ ⁺	4	6	42	2	3	24	3	-	3	4	3	2	-	1	1	<1	<1
11+H ⁺	2	7	8	<1	<1	37	3	16	-	10	5	-	3	3	2	1	2
12+H ⁺	4	4	53	-	<1	21	4	-	3	2	3	2	-	1	1	<1	<1

e. Groupe de la 6,7-méthylènedioxy-3-éthoxycarbonyl-4-hydroxyquinoléine (composés 13 à 15) (m/z 290).														
m/z	275	261	244	234	229	216	201	189	173	158	145	130	117	102
13+C ₂ H ₅ ⁺	5	10	33	3	3	27	4	4	3	2	2	2	1	1
14+H ⁺	4	14	13	2	2	34	4	13	7	2	1	2	1	1
15+H ⁺	5	7	45	-	2	25	5	3	2	2	1	2	1	1

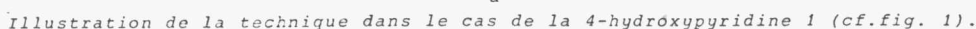
TABLEAU 4. Spectres CI/CID/MIKE des dérivés de la 4-hydroxypyridine (composés 1 à 15).

d. 4-hydroxypyridine (1 éthylé) (m/z 124).

La corrélation des spectres CID de la N-éthyl-4-pyridone protonée 3 et de la 4-hydroxypyridine 1 éthylée est immédiate (figure 1). On peut conclure que i) cet hétérocycle tautomérisable est éthylé au niveau de l'atome d'azote et ii) que le protomère hydroxylé prédomine en phase gazeuse. Cette dernière conclusion est en accord avec les données de la littérature (15,16,17).

Ce premier résultat nous conduit à étendre les investigations à des systèmes du même type de complexité croissante afin de déterminer si la correspondance entre les spectres des formes bloquées protonées et celui de la forme libre éthylée en source se vérifie et peut conduire éventuellement à une étude structurale fiable.

Notre choix s'est porté en premier lieu sur le système 4-hydroxyquinoléine/4-quinolone 4.



a. Forme libre protonée (4 protoné) (m/z 146) (tabl. 3).

Les autres fragments intenses correspondent à la perte de 56 u.m.a. ($-C_3H_4O$) explicable de manière simple uniquement par rupture des liaisons N_1-C_2 et C_4-C_{4a} à partir de la structure C, 18 u.m.a. ($-H_2O$), 42 u.m.a. ($-C_2H_2O$) qui correspond à la rupture de C_2-C_3 et C_4-C_{4a} à partir de D. On observe également des pics à m/z 77 (formation de $C_6H_5^+$), 64 ($C_5H_4^+$), 51 ($C_4H_3^+$), 39 ($C_3H_3^+$), 29 ($C_2H_5^+$). De nouveau, ce spectre ne peut être attribué de manière définitive à la présence de l'une ou l'autre forme tautomère en phase gazeuse.

Il semble qu'on ait, en fait un mélange des structures C et D, C est caractéristique de la présence d'une forme hydroxyle en phase gazeuse, la formation de D se concevant à partir des deux structures.



Comme précédemment, les signaux les plus intenses du spectre correspondent aux éliminations de C_2H_4 et $C_2H_5^{\cdot}$ (non résolus). De même, les pertes de méthane (m/z 158) et du radical éthoxyle (m/z 129) sont observées. On peut noter d'autre part que le cycle homoaromatique a peu d'influence sur l'allure générale du spectre CID (cf. composé 2). Il est donc probable que l'on ait formation des cations e et h (principalement e) à l'exclusion de toute forme protonée au niveau de l'homocycle.

OEt

$H-O^+-Et$



c. N-éthyl-4-quinolone (6 protoné) (m/z 174).

Bien que qualitativement très proche du précédent, ce spectre CID s'en distingue par une élimination intense de 16 u.m.a. (20 %) difficilement explicable si l'on considère (par analogie au cas de la N-éthyl-4-pyridone) que la protonation se déroule au niveau de l'oxygène.

On peut envisager d'expliquer le comportement particulier de ce composé par une réaction de transalkylation en présence des cations éthyles du plasma méthanonium. En effet, la migration du groupement éthyle vers un carbone du cycle constituerait également une situation favorable à une perte importante de 16 u.m.a.. Ce type de comportement a déjà été décrit en ionisation chimique au méthane d'amines tertiaires⁽²⁵⁾ : on observe alors le déplacement d'un groupe tridéutériométhyle par un méthyle dans la source du spectromètre.

Nous avons pu écarter cette hypothèse en comparant les spectres CID/MIKE de 6 protoné au méthane et à l'isobutane. La parfaite identité des spectres obtenus indique la conservation de structure du cation dans les conditions utilisées.

Cette expérience a été répétée pour plusieurs composés (cf. partie expérimentale) et a dans tous les cas conduit à la même conclusion.

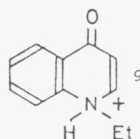
Il semble donc probable que la protonation s'effectue au niveau de l'azote substitué pour donner naissance à une structure de type g.

Bien que ce site de protonation soit peu probable en phase condensée, cette structure permet de justifier la perte intense de CH₄.

La présence de l'homocycle semble favoriser la protonation de l'azote N-éthylé aux dépens de l'oxygène.

On observe un comportement semblable (élimination de méthane en 1,2 très intense) lors de la protonation de la N-Ethyl-aniline (travail en cours).

La mise en évidence d'un fragment à m/z 130 (perte de NH Et'), permet d'achever la distinction avec le cation issu de la protonation du composé 5.



d. Forme libre éthylée (4 éthylé) (m/z 174).

Les données du tableau 4b suggèrent que l'éthylation de la forme libre 4 en source conduit à un cation de structure identique (ou à un même mélange de cations) que celui issu de la protonation de 5. Ceci semble indiquer que i) le site d'éthylation de la forme libre est l'oxygène, ii) étant donné que l'on a attribué le spectre CID/MIKE de 5 protoné à une structure de type c légèrement contaminée par f, la forme carbonylée est prédominante en phase gazeuse.

La comparaison de ces données avec celles issues du spectre de 4 protoné confirme qu'on ne peut rejeter la présence de la forme hydroxyle en phase gazeuse. Toutefois, on ne peut évaluer la quantité relative des deux structures à partir de ce spectre car les intensités relatives des pics ne sont pas seulement fonction des concentrations en isomères mais aussi des constantes cinétiques de fragmentation.

Il est important de noter que, dans ce cas, le site de protonation des formes bloquées 5 et 6 (sur l'azote) et le site d'éthylation de la forme libre 4 (sur l'oxygène) semblent différentes - bien qu'assez spécifiques - ce qui confirme la nature différente des réactions de transfert de proton et de cation éthyle.

III. Système 3-cyano-4-hydroxyquinoléine/4-quinolone.

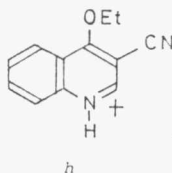
a. 3-cyano-4-hydroxyquinoléine protonée (7 protoné) (m/z 171).

Dans ce cas, la présence de deux atomes d'azote rend plus délicate l'attribution des fragments observés. Le pic de base du spectre CID/MIKE (tabl.3) de 7 protoné correspond à la perte de 56 u.m.a. (m/z 115). Cette fragmentation peut provenir de pertes consécutives de HCO^+ et HCN ou de $\text{CO} + \text{C}_2\text{H}_2\text{N}$ et ne fournit pas d'information structurale. Il en est de même pour les pertes de 17 et 18 u.m.a. (massif dominé par m/z 153), de 28 et 29 u.m.a. (m/z 143 et 142). Il semble que, de nouveau, on se trouve en présence d'un mélange de structures du type de ceux décrits dans les cas précédents (1 et 4). Aucun fragment caractéristique n'indique la protonation du groupe cyano.

b. 3-cyano-4-éthoxyquinoléine (8 protoné) (m/z 199).

Le spectre CID/MIKE de cet ion (tabl. 4c) est dominé par une perte de 28 u.m.a. attribuée à l'élimination d'une molécule d'éthylène. L'autre fragment assez intense du spectre est observé à la masse m/z 154 et correspond à la libération d'un radical éthoxyle.

Ce dernier fragment semble indiquer la formation d'un cation de type h ou protoné au niveau du groupe nitrile. Cette dernière hypothèse est difficilement vérifiable étant donné qu'on n'observe aucune fragmentation à ce niveau. Notons également que parmi les fragments d'intensité moins élevée, on trouve un massif correspondant aux pertes de 15 et 16 u.m.a.. La perte de 16 u.m.a. peut indiquer la présence d'une forme protonée au niveau de l'oxygène (vide supra).

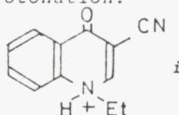


c. 3-cyano-N-éthylquinoléine-4-one (9 protoné) (m/z 199).

Comme précédemment, le pic de base du spectre d'énergie cinétique est constitué par une perte d'éthylène (m/z 171). Un autre massif intense provient des pertes non résolues de 15 et 16 u.m.a. (respectivement CH_3 et CH_4).

La perte de méthane est à rapprocher du cas de la N-éthyl-4-quinolone 6 qui présente la même caractéristique. Le parallélisme avec les réactions de fragmentation de 6 semble indiquer la présence d'une structure N-protonée de type i. Notons également que le pic intense à m/z 154 observé pour 8 est remplacé dans ce cas par un massif de faible intensité dont le sommet se situe à m/z 157.

La perte de 26 u.m.a. (CN^+) est également observée en temps qu'épaulement de la perte d'éthylène. Cette fragmentation confirme la non-participation du groupement cyano en temps que site de protonation.



d. Forme libre éthylée (7 éthylé) (m/z 199).

Le nombre peu élevé de fragments attribuables de manière non ambiguë à l'une des deux structures rend la comparaison des spectres peu aisée. En effet, la fragmentation dominante (perte d'éthylène) n'est pas caractéristique de la présence d'une forme N ou O-éthylée comme le montre la grande similitude des libérations d'énergie cinétique (termes T) pour les formes bloquées 9 (0.19 eV) et 10 (0.22 eV).

D'autre part, la comparaison des rapports d'intensité entre les deux pics les plus intenses des spectres montre que $m^*C_2H_4/m^*CH_4$ pour la forme libre 7 (7.2) est intermédiaire par rapport à celui des deux autres composés 8(3.6) et 9(17.5).

En fait, le spectre CID/MIKE de la forme libre éthylée 7 est tout à fait intermédiaire par rapport à ceux des formes bloquées protonées. Cette observation semble indiquer que l'éthylation en source de 7 conduit à la formation de quantités sensiblement égales des cations formés par protonation de 8 et 9.

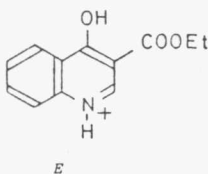
Le manque de données résultant du petit nombre de fragments caractéristiques dans les spectres CID/MIKE issus des composés 7 à 9 ne permet pas de tirer de conclusions quant à la structure en phase gazeuse du dérivé 7.

IV. Système 3-éthoxycarbonyl-4-hydroxyquinoléine/3-éthoxycarbonyl-4-quinolone.

Dans ce cas, la présence d'un deuxième groupement éthyle dans le substituant en position 3 peut introduire des ambiguïtés dans les mécanismes de fragmentation.

a. Forme libre protonée (10 protoné) (m/z 218).

Contrairement à ce qui a été observé précédemment, le spectre CID/MIKE de 10 protoné en source présente quelques fragmentations caractéristiques. Le pic de base du spectre est constitué par la perte d'une molécule d'éthanol (m/z 172). Les autres fragments intenses sont la perte de 15 u.m.a. ($-CH_3$) qui se superpose au pic de réflexion, celle de 28 u.m.a. (éthylène) et de 73 u.m.a. (m/z 145 : perte de $COOC_2H_5$).



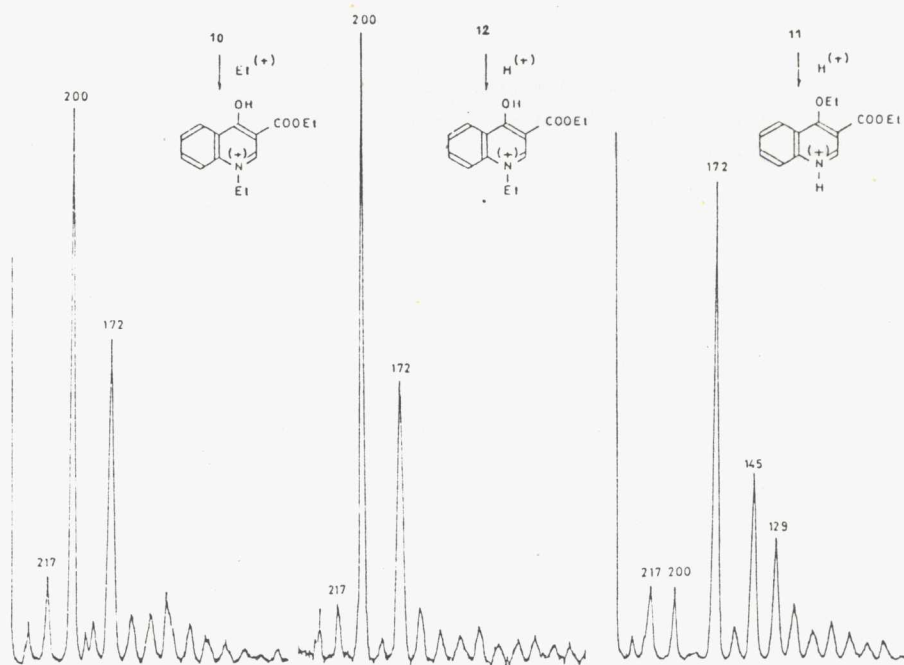


FIGURE 2. Spectres CI/CID/MIKE des dérivés de la 3-éthoxycarbonyl-4-hydroxy-quinoléine (composés 10 à 12).

La perte d'un radical éthoxycarbonyle semble déjà indiquer que ce site n'est pas impliqué de manière importante lors de la protonation de ce type de molécules. La suite de la discussion montrera que même la perte d'éthanol peut s'expliquer par un effet ortho après protonation sur l'oxygène en position 4 (vide *infra*).

Aucun de ces fragments ne donne d'indication quant à la structure en phase gazeuse de 10. Toutefois, les deux autres fragments se détachant du spectre à savoir m/z 116 et m/z 104 sont compatibles avec une structure de type E car ils peuvent correspondre aux pertes respectives de $\cdot\text{CO}_2\text{Et}$ + $\cdot\text{COH}$ et du fragment $\text{OH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Et}$ (rupture de C_2-C_3 et C_4-C_{4a}).

b. 3-éthoxycarbonyl-4-éthoxyquinoléine (11 protoné) (m/z 246).

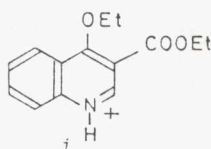
Les principaux fragments du spectre (voir figure 2 et tabl. 4d) sont compatibles avec la migration d'un atome d'hydrogène à partir du groupement éthoxyle en position 4.

Cette migration peut se faire vers le groupement éthoxycarbonyle voisin et conduire à la perte de HCOOC_2H_5 (74 u.m.a.) qui constitue le pic de base du spectre (m/z 172). On peut noter que le terme T assez faible accompagnant cette fragmentation est compatible avec un tel mécanisme faisant appel principalement à une réaction de rupture simple. Cette migration d'hydrogène peut également expliquer la perte d'éthanol (m/z 200) bien qu'on ne puisse rejeter à priori la protonation directe des groupements éthoxycarbonyle et/ou éthoxyle et la fragmentation via un effet ortho (vide *infra*).

Le transfert d'hydrogène mentionné ci-dessus peut également avoir lieu vers le squelette hydrocarboné. Un tel mécanisme semble constituer l'origine des pics intenses à m/z 145 (perte de $^{\cdot}\text{COOC}_2\text{H}_5 + \text{C}_2\text{H}_4$) et m/z 129 ($^{\cdot}\text{COOC}_2\text{H}_5 + \text{OC}_2\text{H}_4$) par ailleurs difficilement explicables autrement.

De plus, la perte de $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^{\cdot}$ (m/z 201) mise en évidence dans le spectre en temps qu'épaulement de la perte d'éthanol nous incite également à considérer que, par analogie avec les observations précédentes, le site de protonation privilégié de 11 est vraisemblablement l'atome d'azote N_1 .

Il semble donc que la structure *j* constitue la structure prédominante se décomposant par collision. Une étude basée sur la fragmentation de modèles simples est actuellement en cours dans notre laboratoire afin de vérifier les mécanismes proposés.

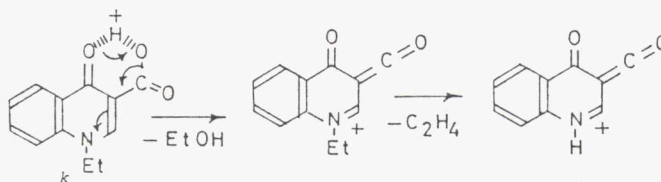


c. 3-éthoxycarbonyl-N-éthyl-quinoléine-4-one (12 protoné) (m/z 246).

Le spectre CID de l'ion formé se distingue très nettement de celui du précédent par l'intensité relative des fragments observés.

Dans ce cas, le pic de base du spectre correspond à la formation d'un ion de masse 200 provenant d'une perte d'éthanol.

D'autre part, l'autre fragmentation intense du spectre conduit à un ion de masse 172 qui résulte probablement d'une perte simultanée d'éthanol et de C_2H_4 . On peut rationaliser ces deux fragmentations par un mécanisme du type :



On peut expliquer dans ce cas les deux pertes intenses via un effet ortho tel qu'il est décrit dans la figure ci-dessus. L'existence d'un tel effet a été observée en spectrométrie CID/MIKE⁽²⁶⁾ ainsi que, plus récemment, pour des structures cationiques générées par ionisation chimique⁽²⁷⁾.

Il est intéressant de remarquer que la libération d'énergie cinétique associée à cette fragmentation (0.32 eV) est nettement plus grande que celle observée dans le cas du composé 11 (0.15 eV). Ceci constitue donc un argument en faveur de mécanismes de formation distincts des ions de masse 172. Ceci nous conduit à proposer la formation d'une structure de type *k* par protonation de 12.

D'autre part, on observe des fragments peu intenses et difficilement interprétables de masse 143 et 103 (au lieu de 145 et 101 pour 11) qui permettent toutefois d'achever la différenciation de 11 et 12.

d. 3-éthoxycarbonyl-quinoléine-4-one (10 éthylé) (m/z 246).

La comparaison des spectres CID/MIKE des composés 11 et 12 décrits ci-dessus avec celui de la forme libre 10 éthylée en source est reprise au tableau 4 et à la figure 2. On constate une ressemblance nette entre les spectres issus des composés 10 et 12.

En effet, on retrouve les mêmes fragments dans les spectres des deux composés. De plus, les termes T associés au signal à m/z 172 sont égaux aux erreurs expérimentales près (0.29 eV pour 10 et 0.32 eV pour 12). Seul le rapport des intensités des pics à 200 et 172 (1.8 pour la forme libre contre 2.5 pour la forme N-éthyle) pourrait indiquer une faible présence de j.

Ces observations nous conduisent à conclure que l'éthylation de la forme libre conduit principalement à la formation d'un cation de structure k. Ceci implique la très large prépondérance de la forme hydroxyle en phase gazeuse.

En effet, l'éthylation d'une forme quinolone devrait conduire à la formation de structures présentant d'autres fragmentations quel que soit le site d'éthylation et, de plus, la perte d'éthanol serait difficilement concevable.

v. 6,7-méthylènedioxy-3-éthoxycarbonyl-4-hydroxyquinoléine/6,7-méthylènedioxy-3-éthoxycarbonyl-4-quinolone.

On remarque que l'aspect des spectres est très proche de celui des composés de la série précédente : on retrouve en effet les principaux fragments avec un déplacement général de 44 u.m.a. correspondant au groupe dioxyméthylène supplémentaire.

Ceci constitue un argument en faveur de la non participation de ce groupe en temps que site de protonation de ce type de molécules.

a. Forme libre protonée (m/z 262) (13 protoné).

Le spectre CID/MIKE de cet ion n'appelle pas beaucoup de commentaires. Les fragments les plus intenses correspondent aux mêmes pertes que dans le cas du composé 10 à savoir CH_3^+ (m/z 247), C_2H_4^+ (m/z 234), $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}^+$ (pic de base à m/z 216), $\text{COOC}_2\text{H}_5^+$ (m/z 189) et avec des intensités relatives fort comparables (cf. tabl. 3).

Toutefois, les deux fragments moins intenses attribués au paragraphe IV.a à la formation d'une structure E apparaissent cette fois aux masses m/z 147 et 159 ce qui semblerait plutôt indiquer une O-protonation de la forme hydroxyle. Ces pics sont cependant à nouveau trop peu intenses pour conclure de manière formelle à la présence d'une telle structure.

b. 6,7-dioxyméthylène-3-éthoxycarbonyl-4-éthoxyquinoléine (14 protoné).

Dans ce cas, la fragmentation principale conduit à l'ion de masse 216 par perte d'éthanol et de C_2H_4 avec un terme T de 0.13 eV.

Les autres fragmentations intenses du spectre sont la perte d'un radical méthyle (m/z 261) et d'une molécule d'éthanol. Deux fragmentations conduisant à m/z 189 (perte de C_2H_4 + $\text{COOC}_2\text{H}_5^+$) et m/z 172 ($\text{COOC}_2\text{H}_5^+$ + OC_2H_4) (vide supra : paragraphe IV.b) ont également pu être relevées.

c. N-éthyl-6,7-dioxyméthylène-3-éthoxycarbonyl-quinoléine-4-one (14 protoné).

Comme précédemment, le pic de base du spectre correspond à une perte d'éthanol.

L'autre fragmentation principale conduit à un ion de masse 216 qui peut s'expliquer par une perte simultanée d'éthanol et de C_2H_4 (IV.c). Le terme T correspondant vaut dans ce cas 0,35 eV.

On observe en outre 2 fragmentations assez importantes correspondant aux pertes de radicaux méthyle (m/z 275) et éthyle (m/z 261).

d. Forme libre (13 éthylé).

La comparaison du spectre CID de l'hétérocycle parent 13 éthylé en source et des spectres des formes bloquées dont nous venons de décrire l'aspect semble indiquer qu'on observe principalement la formation d'un cation analogue à celui formé par protonation de 15.

En effet, le tableau 4e montre que le rapport entre les intensités des pics (m/z 244 et m/z 216) tend à diminuer légèrement lorsqu'on passe du composé 15 à celui du composé 13 (1.6 contre 1.25). De plus, la largeur des transitions conduisant à m/z 216 étant sensiblement égale dans le cas de ces composés : 0.35 eV pour 15 et 0.33 eV pour 13, on peut conclure à une large prédominance de la forme hydroxyle en phase gazeuse par analogie avec le raisonnement repris au paragraphe IV.

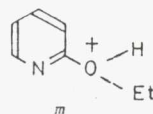
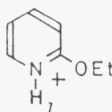
B. Dérivés de la 2-hydroxypyridine.

I. Système 2-hydroxypyridine/2-pyridone.

a. 2-éthoxypyridine (17 protoné).

Le pic de base du spectre CID/MIKE de 16 est constitué par les pertes non résolues de 28 et 29 u.m.a. (m/z 95/96). On observe également des massifs correspondant aux éliminations de 46 et 45 u.m.a. (C_2H_5OH et $C_2H_5O^+$) et dans une plus faible mesure de 15 et 16 u.m.a. (CH_3^+ et CH_4) d'intensité plus ou moins égale. Sont également observées la perte de 57 u.m.a. (m/z 67) ainsi que des massifs d'intensité plus faible respectivement dominés par des fragments de masse 52, 39 et 29.

Sur base de ces données, il semble que l'on puisse attribuer ce spectre à la formation d'une structure de type l bien qu'on ne puisse rejeter la présence de m principalement en raison de la perte de 16 u.m.a. (vide supra).

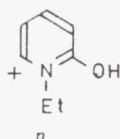


b. N-éthyl-2-pyridone (18 protoné).

Comme le montre le tableau 5a, le spectre CID/MIKE de ce composé n'est pas très différent de celui du précédent. On peut attribuer cette ressemblance à un effet dû à la proximité des 2 sites potentiels de protonation.

Une analyse plus poussée des spectres permet toutefois de distinguer les deux structures. En premier lieu, dans ce cas, la perte de 16 u.m.a. est nettement moins intense que celle de 15 et il apparaît ici un pic de faible intensité correspondant à la perte de 18 u.m.a. (H^+ et OH^+). D'autre part, la perte de C_2H_5OH n'est plus observée mais est remplacée par une perte faible de 43 u.m.a. (NET).

Sur base de ces données, on peut attribuer ce spectre à la formation d'une structure de type n.

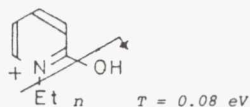


c. Forme libre éthylée (16 éthylé).

La comparaison du spectre CID/MIKE de ce composé avec ceux décrits ci-dessus semble indiquer que l'éthylation en source de la forme libre conduit à un mélange des cations l, m et n proposés ci-dessus. En effet, les intensités des pics issus de 16 éthylé sont intermédiaires par rapport à ceux des formes bloquées protonées.

De plus, les massifs correspondant aux pertes de 15, 16 et 18 u.m.a. ainsi que de 43,45, 46 u.m.a. dans le spectre de la forme libre éthylée peuvent également s'interpréter sur base d'un mélange de structures. Il semble donc que dans ce cas, on ait formation d'un mélange complexe de cations ne permettant pas l'identification de la structure du composé 16 en phase gazeuse.

Par ailleurs, le spectre CID/MIKE de la forme libre protonée (m/z 96) est dominé par une perte très intense de 18 u.m.a. (perte d' H_2O , cf. tabl. 3). Cette fragmentation est accompagnée d'un faible terme T (0.05 eV) et est à mettre en relation avec les pertes d'éthanol mises en évidence dans tous les composés de cette série. En particulier, dans le cas de la N-éthyl-2-pyridone protonée où la transition n'est pas contaminée par une perte de 45 u.m.a., le terme T qui y est associé vaut 0.08 eV et est compatible avec une réaction de fragmentation de même type schématisée ci-dessous.



Les autres fragments sont nettement moins intenses. Le second fragment par ordre d'importance est la perte de 29 u.m.a. (CHO^+ ou $CO + H^+$) d'intensité plus ou moins égale à une perte de 19 u.m.a. ($H^+ + H_2O$). On observe également des massifs moins intenses centrés autour des masses 51, 44, 41, 39 et 29 dont l'origine n'apporte pas de renseignements supplémentaires. On peut donc conclure à la formation d'une structure de type F qui ne permet toutefois pas d'établir la structure en phase gazeuse de 16.

a. <u>Groupe de la 2-hydroxypyridine (m/z 124) (composés 16 à 18).</u>													
m/z	109	108	106	104	96	95	81	79	78	67	52	39	29
16+Et ⁺	4	4	2	1	33	22	3	6	13	6	3	3	3
17+H ⁺	2	5	-	-	34	26	-	7	12	4	3	2	3
18+H ⁺	4	2	1	1	29	22	5	-	18	9	3	4	3

b. <u>Groupe de la 2-hydroxyquinoléine (m/z 174) (composés 19 à 21).</u>									
m/z	159/158	146	128	117	102	90	77	63	51
19+Et ⁺	9	53	18	6	3	5	3	2	2
20+H ⁺	8	54	19	6	3	4	2	2	2
21+H ⁺	6	38	26	10	4	6	5	2	2

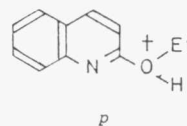
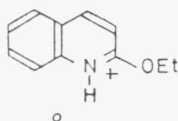
TABLEAU 5. Spectres CI/CID/MIKE des dérivés de la 2-hydroxypyridine (16 à 21).

II. Système 2-hydroxyquinoléine/2-quinolone.

a. 2-éthoxyquinoléine (20 protoné) (m/z 174).

Comme dans le cas de la 4-éthoxyquinoléine 5, l'adjonction d'un cycle homoaromatique au cycle pyridinique ne modifie pas fondamentalement le spectre. On observe les mêmes fragments principaux avec des intensités relatives pratiquement identiques (cf. tabl. 5b).

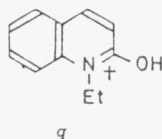
Seule la résolution des massifs se trouve diminuée à cause de l'accroissement de la masse de l'ion précurseur. Toutefois, on peut attribuer le spectre à une structure de type 0 légèrement contaminée par p.



b. N-éthyl-2-quinolone (21 protoné) (m/z 174).

Contrairement au cas de la N-éthyl-4-quinolone 6, le spectre CID/MIKE de ce composé est très proche de celui de la N-éthyl-2-pyridone 18. Les pics les plus intenses du spectre correspondent de nouveau aux éliminations de 28, 29, 45 et 46 u.m.a.

Comme dans le cas précédent, la perte de C₂H₅O⁺ disparaît, ce qui provoque un affinement du pic. On note également une diminution de la perte de 16 u.m.a. par rapport à celle de 15 et l'apparition d'un épaulement correspondant à la perte de 18 u.m.a. Ceci correspondrait à attribuer le spectre à la formation d'une structure de type q par analogie avec le cas précédent (cf. paragraphe I.b.).



c. Forme libre éthylée (19 éthylé) (m/z 174).

Dans ce cas, le spectre CID/MIKE de la forme libre éthylée en source est tout à fait superposable à celui de la forme 0-éthyle protonée (cf. tabl. 5b). Ceci suggère que le site d'éthylation principal de 20 est l'atome d'oxygène et, sur base des conclusions structurales de la forme éthoxylée protonée, il semble que la forme quinolone prédomine en phase gazeuse.

L'étude de la forme libre protonée conduit aux mêmes conclusions que dans le cas précédent (composé 16) et n'appelle donc aucun commentaire particulier (cf. tabl. 3).

III. CONCLUSIONS.

Cette étude a démontré les possibilités de l'application de la technique CID/MIKE à l'analyse structurale de cations générés par ionisation chimique. Malgré les problèmes de résolution dus à la faible tension d'accélération de l'appareillage utilisé⁽²⁸⁾, nous avons obtenu des renseignements intéressants concernant la structure des ions formés lors de réactions d'addition dans la source du spectromètre.

Ce travail a permis de montrer que :

- i) les spectres CID/MIKE des formes libres éthylées en source sont soit identiques à ceux d'une des formes bloquées protonées ou tout au moins toujours compatibles avec un mélange de ces structures. Cette observation semble confirmer que l'on a affaire à une éthylation " chimique " dans le plasma méthanonium et non à la formation d'un dimère protoné entre la molécule à analyser et l'éthylène.
- ii) La complète identité des spectres obtenus à l'aide des différents gaz réactants démontre la conservation de l'intégrité positionnelle des groupements éthylés des formes bloquées dans le plasma méthanonium.
- iii) Il semble que les réactions d'addition d'ions ne soient pas toujours spécifiques d'un site donné. Ceci est particulièrement sensible dans le cas de l'éthylation de la 3-cyano-4-hydroxyquinoléine 7 et de la 2-hydroxypyridine 16.
- iv) Bien que les mécanismes de fragmentations induites par collision de molécules ionisées chimiquement constituent un domaine à peu près inexploré, nous avons pu mettre en évidence certaines caractéristiques spectrales permettant d'approcher la structure des cations étudiés.
- v) Les informations fournies par les spectres CID/MIKE des ions moléculaires protonés de molécules tautomérisables sont insuffisantes pour en déterminer la structure en phase gazeuse. Nous avons néanmoins tenté l'approche de l'équilibre prototropique par une méthode consistant à comparer les spectres des cations générés par éthylation en source des composés tautomérisables avec ceux issus des cations générés par protonation des formes fixes éthylées.

Nous proposons la prédominance de la forme hydroxylée dans le cas des composés 1, 10 et 13 et une certaine prépondérance de la forme pyridone pour 4 et 19.

Aucune conclusion n'a pu être tirée dans le cas des composés 7 et 16.

Il ressort que les possibilités d'application de la technique CI/CID/MIKE dans le domaine abordé peuvent être améliorés par une meilleure résolution des spectres d'énergie cinétique⁽²⁸⁾ et par une meilleure connaissance des mécanismes de fragmentation induits par collision.

IV. PARTIE EXPERIMENTALE.

Les spectres de masse ont été relevés sur un spectromètre de masse VARIAN MAT 311 A équipé d'une chambre de collisions en seconde région libre de champ⁽⁹⁾ et d'une source combinée impact d'électrons - ionisation chimique. Le gaz réactant (méthane ou isobutane) à une pression d'environ 1 Torr est ionisé par impact électronique (~ 200 eV). Les spectres CID/MIKE sont obtenus par décroissance du champ électrique de 505 à 50 V ; la pression dans la chambre de collisions (air) est élevée à $1-2 \cdot 10^4$ Torr.

La résolution des spectres d'énergie cinétique est limitée par

- i) la faible tension d'accélération (~ 3 kV) du spectromètre⁽²⁸⁾ ;
- ii) l'élargissement des pics dû à la libération d'énergie cinétique associée aux fragmentations ;
- iii) la masse des ions précurseurs.

Ce dernier facteur devient important dans le cas des composés de masse assez élevée (7 à 15). Ces différents facteurs rendent dans certains cas délicate la représentation des spectres de dissociation induite par collision sous forme de tableau de chiffres.

Nous avons estimé dans la mesure du possible les intensités des transitions se présentant sous forme d'épaulements.

Les spectres CID/MIKE des composés (6, 9, 15, 17, 18, 20 et 21) protonés au méthane et à l'isobutane sont identiques aux erreurs expérimentales près ($\pm 5\%$).

La préparation de ces produits, références afférentes et constantes physiques paraîtront prochainement dans Journal of the Chemical Society (London) Perkin Transactions.

V. BIBLIOGRAPHIE.

1. M.S.B. MUNSON et F.H. FIELD, J. Am. Chem. Soc., **88**, 2621 (1966).
2. M.S.B. MUNSON, Anal. Chem., **49**, 772A (1977).
3. W.J. RICHTER et H. SCHWARZ, Angew. Chem. Int. Ed., **17**, 424 (1978).
4. B. VAN DE GRAAF, P.P. DYMERSKI et F.W. McLAFFERTY, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 978 (1975).
5. T.L. KRUGER, R. FLAMMANG, J.F. LITTON et R.G. COOKS, Tetrahedron Letters, **50**, 4555 (1976).
6. R.G. COOKS, J.H. BEYNON, R.M. CAPRIOLI et G.R. LESTER, Metastable Ions, Elsevier, Amsterdam (1973).

7. F.W. McLAFFERTY, R. KORNFELD, F.W. HADDON, K. LEVSEN, I. SAKAI, P.F. BENTE III, S.C. TSAI et H.D.R. SCHUDDIMAGE, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 3886 (1973).
8. K. LEVSEN et H. SCHWARZ, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 15, 509 (1976).
9. A. MAQUESTIAU, Y. VAN HAVERBEKE, C. DE MEYER, R. FLAMMANG et J. PERLAUX, *Bull. Soc. Chim. Belges*, 85, 69 (1976).
10. G.L. GLISH et R.G. COOKS, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 6720 (1978).
11. A. MAQUESTIAU, Y. VAN HAVERBEKE, R. FLAMMANG, A. MENU et C. WENTRUP, *Org. Mass Spectrom.*, 13, 518 (1978).
12. Pour une revue récente, voir R.W. KONDRAT et R.G. COOKS, *Anal. Chem.*, 50, 81A (1978).
13. G.A. McCLUSKY, R.W. KONDRAT et R.G. COOKS, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 6045 (1978).
14. A. MAQUESTIAU, Y. VAN HAVERBEKE, R. FLAMMANG, H. MISPREUVE, M. KAISIN, J.C. BRAEKMAN, D. DALOZE et B. TURSCH, *Steroids*, 31, 31 (1978).
15. P. BEAK, *Acc. Chem. Res.*, 10, 186 (1977) et références citées.
16. T. GRØNNEBERG et K. UNDHEIM, *Org. Mass Spectrom.*, 6, 823 (1972).
17. A. MAQUESTIAU, Y. VAN HAVERBEKE, C. DE MEYER, A.R. KATRITZKY, M.J. COOK et A.D. PAGE, *Can. J. Chem.*, 53, 490 (1976).
18. A. MAQUESTIAU, Y. VAN HAVERBEKE, R. FLAMMANG et R.G. COOKS, *Org. Mass Spectrom.*, 10, 946 (1975).
19. A. MAQUESTIAU, Y. VAN HAVERBEKE, R. FLAMMANG et H. MISPREUVE, *Org. Mass Spectrom.*, 12, 205 (1977).
20. M.J. COOK, A.R. KATRITZKY, M.G. TAAGEPERA, T.D. SINGH et R.W. TAFT, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 6048 (1976).
21. M.J. COOK, E.A. SAMIO, A.R. KATRITZKY, C. GUIMAR et G. PFISTER-GUILLOUZO, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 13, 1652 (1977).
22. F.H. FIELD dans " Ion-Molecule Reactions ", J.L. FRANKLIN Ed., Butterworth, London, Vol. 1, p. 261 (1972).
23. R.G. COOKS, A.C.S. Symposium Series n° 70 ; M.L. GROSS Ed. 58 (1978).
24. H.H. GIERLICH, F.W. ROLLGEN, F. BORCHERS et K. LEVSEN, *Org. Mass Spectrom.*, 12, 387 (1977).
25. G.C. FORD, S.J. GRIGSON et N.J. HASKINS, *Biomed. Mass Spectrom.*, 3, 230 (1976).
26. H. SCHWARZ, R. SEZI, U. RAPP, H. KAUFMANN et S. MEYER, *Org. Mass Spectrom.*, 12, 39 (1977).
27. H. ICHIKAWA et A.G. HARRISON, *Org. Mass Spectrom.*, 13, 389 (1978).
28. Notre groupe travaille actuellement dans ce sens par la construction d'un appareil à 3 secteurs opérant à 10 kV (A. MAQUESTIAU, Y. VAN HAVERBEKE, R. FLAMMANG, D. FINET et M. ABRASSART, *Bull. Soc. Chim. Belges*, 87, 765 (1978), sur lequel nous envisageons d'adapter une source à ionisation chimique dans un proche avenir.

ALKYLATION OF QUINOLINES WITH TRIALKYL PHOSPHATES

J. Frank* and Z. Mészáros

CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Ltd., 1325 Budapest, Hungary

F. Dutka, T. Kömives, and A.F. Márton

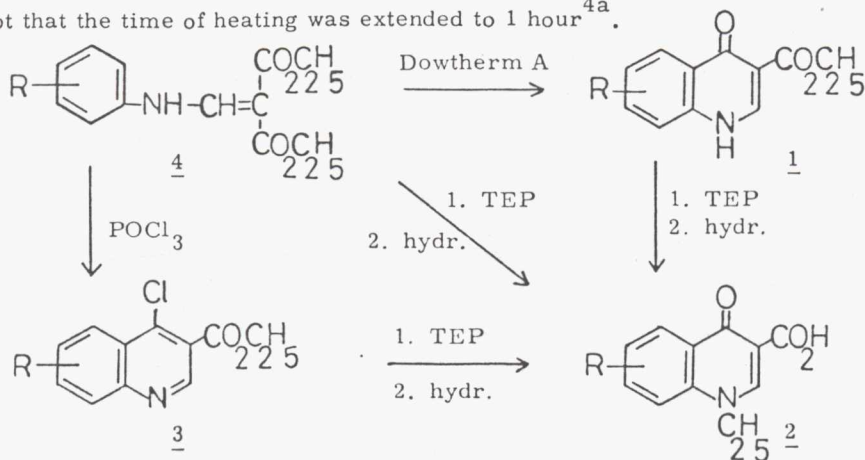
Central Research Institute for Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences,

1525 Budapest, Hungary

(Received in UK 18 October 1977; accepted for publication 27 October 1977)

Recently Yamauchi and coworkers reported the use of trialkylphosphates for the alkylation of N-heterocycles¹⁻³, apparently unaware of our own extensive work with trimethyl and triethyl phosphates as alkylating agents reported in the patent literature some years ago⁴⁻⁶. As our procedures offer some advantages, and our investigations have in some directions been more extensive, we now produce a brief report of both alkylation and cyclisations followed by N-alkylation of 4-quinolones and related compounds. Our procedures involving the use of the readily available, non toxic and inexpensive phosphates as solvents, give high yields in short reaction times.

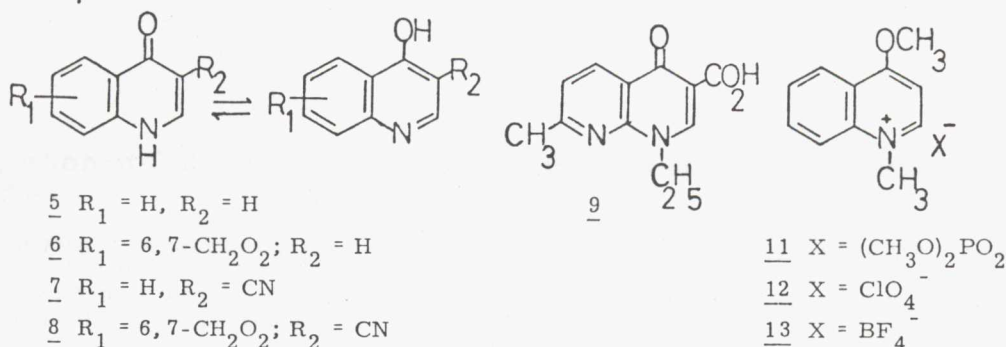
Ethyl 4-quinolone-3-carboxylates (1A-D) were heated in 3-5 mol equiv. of triethylphosphate (TEP) at 220 °C (reflux) for 20-30 minutes in the presence of a base (K₂CO₃), followed by alkaline hydrolysis at 90 °C for 1 hour, yielding the N-alkylated acids (2A-D) in 90-95%^{4b}. The same type of product 2 can alternatively be prepared from the 4-chloro-derivatives 3 under identical conditions in yields of 90-93%^{4d}. 3 is formed by cyclisation of 4 in POCl₃^{4c}. Furthermore we found that starting from 4 the formation of the quinoline ring and N-ethylation could be accomplished simultaneously: again the same procedure was used except that the time of heating was extended to 1 hour^{4a}.



A, R = H; B, R = 6,7-CH₂O₂; C, R = 6-C₁₀H₂₁O, 7-C₂H₅O; D, R = 6,7-C₂H₅O

Conversions analogous to $\underline{1} \rightarrow \underline{2}$ and $\underline{3} \rightarrow \underline{2}$ were accomplished with trimethylphosphate (TMP) to give the N-methyl derivatives in excellent yields.

The generality of the reaction is shown by application to the conversion of 4-quinolones ($\underline{5}$ - $\underline{6}$) and 3-cyano-4-quinolones ($\underline{7}$ - $\underline{8}$) into the corresponding N-alkyl derivatives⁵. An example with a related ring system is the preparation of the N-ethyl-1,8-naphthyridine $\underline{9}$ ⁶.



In a detailed study of the alkylation of 4-quinolone with trimethylphosphate, 4-methoxyquinoline ($\underline{10}$) was detected in the early stages but later the reaction mixture contained only the quaternary salt $\underline{11}$ and 1-methyl-4-quinolone ($\underline{14}$). The ratio of $\underline{11}$ to $\underline{14}$ depends on the reaction temperature; at high temperatures the salt $\underline{11}$ is predominant. The quaternary perchlorate $\underline{12}$ and fluoroborate $\underline{13}$ were precipitated from the reaction mixture by the addition of perchloric or fluoroboric acid.

In independent experiments, it was found (i) that TMP converted 1-methyl-4-quinolone ($\underline{14}$) partially into the quaternary salt ($\underline{11}$), (ii) that TMP converted 4-methoxyquinoline ($\underline{10}$) into a mixture of $\underline{11}$ and $\underline{14}$ in the same ratio as found above, and (iii) 4-methoxyquinoline (itself stable at 150° in inert solvents) was converted to 1-methyl-4-quinolone at 130° in propylene carbonate by the quaternary salt $\underline{12}$.

Experiments (i) and (iii) above indicate that the quaternary salt transfers the O-methyl to the nitrogen of a 4-methoxyquinoline⁸, thus effecting the $\text{O} \rightarrow \text{N}$ intermolecular rearrangement and simultaneously regenerating the quaternary salt.

REFERENCES

- (1) K. Yamauchi, M. Kinoshita, *J. Chem. Soc. (Perkin 1)* (a) 391 (1973), (b) 2506 (1973).
- (2) K. Yamauchi, M. Hayashi and M. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **40**, 385 (1975).
- (3) T. Tanabe, K. Yamauchi and M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Japan* **49**, 3224 (1976).
- (4) Z. Mészáros, P. Szentmiklósi, J. Frank, J. Császár and Gy. Kőrmöczy, Hung. Patent 1969 (*Chem. Abs.* **74** 1971) a. 158,068(111928f), b. 158,069(111929g), c. 158,070(111927e), d. 158,071(141568f).
- (5) J. Frank and Z. Mészáros, British Patent 1, 398, 066 (1972); *Chem. Abs.* **83** 147402e (1975).
- (6) Z. Mészáros, G. Kovács, P. Szentmiklósi and I. Czibula, Hung. Patent 153,292 (1965); *Chem. Abs.* **67**, 64379w (1967).
- (7) 4-Methoxy-N-methylquinolinium perchlorate ($\underline{12}$) m.p. $251\text{--}253^\circ\text{C}$, lit. m.p. $250\text{--}252^\circ\text{C}$, P. Schroeder and M. Kuckner, *Arch. Pharm.* **301**, 39 (1968).
- (8) cf. P. Beak, J. Bonham, J.T. Lee, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1569 (1968).

Alkylation of Quinolines with Trialkyl Phosphates. Part 2.¹ Mechanistic Studies

By Judit Frank * and Zoltán Mészáros, Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works, Ltd., 1325-Budapest, P.O.B. 110, Hungary

Tamás Kömives, Attila F. Márton, and Ferenc Dutka, Central Research Institute for Chemistry, of the Hungarian Academy of Sciences, 1525-Budapest, P.O.B. 17, Hungary

Reprinted from

JOURNAL
OF
THE CHEMICAL SOCIETY

PERKIN TRANSACTIONS II

1980

Alkylation of Quinolines with Trialkyl Phosphates. Part 2.¹ Mechanistic Studies

By Judit Frank * and Zoltán Mészáros, Chinoïn Pharmaceutical and Chemical Works, Ltd., 1325-Budapest, P.O.B. 110, Hungary

Tamás Kömives, Attila F. Márton, and Ferenc Dutka, Central Research Institute for Chemistry, of the Hungarian Academy of Sciences, 1525-Budapest, P.O.B. 17, Hungary

The mechanism of alkylation of 4-quinolone (3) by trialkyl phosphates has been studied by preparative, kinetic, and isotopic methods, as well as by u.v. spectrophotometry. In a kinetically controlled process the transient initial formation of 4-methoxyquinoline (4a) was established; this was subsequently transformed by trimethyl phosphate to a quaternary *N*-methyl-4-methoxyquinolinium salt (6a). The latter catalyses the transformation of (4a) by intermolecular *O*→*N* methyl transfer to the more stable *N*-methyl-4-quinolone (5a). The end product is a mixture of (5a) and (6a). Their ratio is shifted at higher temperature in favour of (6a). This is due partly to differences in the temperature dependence of the individual reactions and partly to alkylation of (5a) by trimethyl phosphate at higher temperature. A mechanism for the alkylation reaction is proposed.

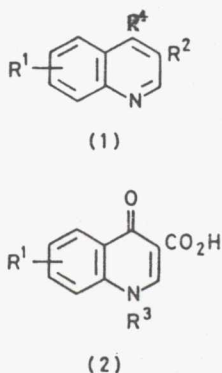
In the course of the synthesis of analogues of the efficient antibacterial oxolinic acid² we found that trialkyl phosphates are excellent reagents for the *N*-alkylation of 4-substituted quinolines (1).¹ Alkylation was carried out

behaviour of analogous trialkyl phosphates has been checked.

RESULTS AND DISCUSSION

The fundamental problem concerning the mechanism of alkylation was whether *N*-methyl-4-quinolone (5a) was formed directly or *via* an intermediate. 4-Quinolone (3) is a bifunctional nucleophile which may react with electrophiles both at nitrogen and oxygen. In TMP both phosphorus and carbon atoms are electrophilic and on attack of a nucleophile may undergo either O-P or O-C cleavage. There is no unequivocal correlation known between the nature of the nucleophile and its point of attack, although with strong nucleophiles O-P cleavage and with weak nucleophiles rather O-C cleavage is common.⁶ Considering the nucleophilic character of reaction centres in (3) and the structure of the products, O-C bond cleavage can be assumed in the alkylation process.

Earlier we have shown⁷ that the tautomeric equilibrium of 4-quinolone (3) is dependent on solvent polarity.



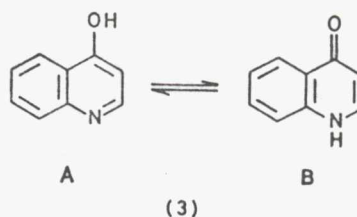
R¹ = H, 6,7-CH₂O₂, 6-C₁₀H₂₁O, 7-EtO, 6,7-(EtO)₂
 R² = CO₂Et, CN
 R³ = Me, Et
 R⁴ = OH, Cl

at the boiling point of the reagent followed by hydrolysis to give from both the 4-hydroxy- and 4-chloro-compounds *N*-alkyl-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids (2) in 90–95% yield.^{3,4}

Trialkyl phosphates, which are non-toxic, water miscible, and inexpensive, are suitable reagents not only for laboratory scale but also for industrial alkylations.

The fact that both 4-chloro- and 4-hydroxy-quinolines led to the same product (2) and that good yields of (2) could only be obtained when alkylation was followed by hydrolysis, directed our attention to the mechanism of the alkylation step. Though alkylation of *N*-heterocycles with alkyl phosphates has been reported in several recent papers⁵ mechanistic aspects have not been discussed so far.

As a model alkylation, that of 4-quinolone (3) with trimethyl phosphate (TMP) was selected. The similar



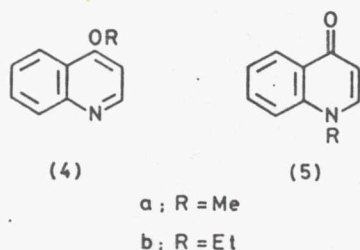
SCHEME 1

By comparison of the u.v. spectra of 4-quinolone (3) and its fixed forms (4a) and (5a) we established that in the highly polar TMP (3) was, as expected, exclusively in the keto-form (3B).

The oxide oxygen of polar trialkyl phosphates is a good acceptor for mobile protons⁸ and it forms a hydrogen bond with the NH-proton of (3B), thus fixing the position of the hydrogen atom^{9a} on the nitrogen. This,

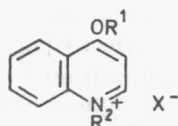
at the same time, enhances *O*-alkylation by another TMP molecule.

In fact we found that, when following the reaction of (3B) with TMP by t.l.c. and u.v. spectrophotometry, in the range of 90–200 °C 4-methoxyquinoline (4a) was formed in an initial phase and then (4a) gradually disappeared.



Thermal or catalytic rearrangement of imidates to the more stable amides is a known process^{9b} and the inter-conversion of (4) and (5), as vinylogues, may be envisaged.

Therefore we studied the behaviour of (4a) and found that (a) (4a) is thermally stable. No isomerization could be detected on heating (4a) in aprotic solvents (dimethylformamide, dimethyl sulphoxide, hexamethylphosphoric triamide, and propylene carbonate) at 130 °C for 4 h; (b) isomerization in solvents in the presence of one molar equivalent of TMP was slow; (c) in TMP as a solvent (4a) is transformed at 90 °C into (5a) and a quaternary salt, probably (6a) (Scheme 3). The



	R ¹	R ²	X
a;	Me	Me	(MeO) ₂ PO ₂ ⁻
b;	Me	Me	BF ₄ ⁻
c;	Me	Me	ClO ₄ ⁻
d;	Me	Et	(MeO) ₂ PO ₂ ⁻
e;	Et	Me	(MeO) ₂ PO ₂ ⁻
f;	Et	Et	(EtO) ₂ PO ₂ ⁻

latter was separated and identified as a tetrafluoroborate (6b) and perchlorate (6c). The ratio (5a):(6a) was 75:25 at 100 °C and 60:40 at 190 °C. Transformation of (4a) was complete at both temperatures.

Concentration *vs.* time plots, as determined by u.v. spectrophotometry, are shown in Figure 1. Induction periods on the curves of (4a) and (5a) indicate autocatalysis or the formation of an intermediate.

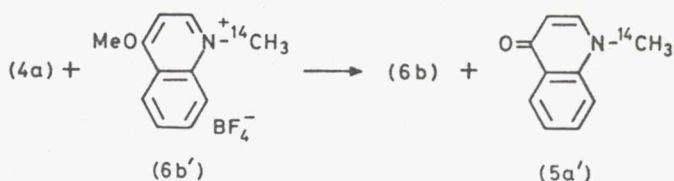
The quaternary salt (6) formed according to Schemes 3 and 4 as a common alkylated derivative of both (4a) and (5a) may catalyse the imide-to-amide transformation.^{9b} In fact we found that in propylene carbonate (at 90, 110, and 130 °C) (4a) was quantitatively transformed into (5a) in the presence of (6b), whereas the concentration of (6b) remained unchanged.

Participation of (6) was confirmed by separate experi-

ments with *N*-[¹⁴C]methyl-4-methoxyquinolinium tetrafluoroborate (6b') in propylene carbonate. At the end of the reaction the label accumulated in the *N*-methyl-4-quinolone (5a') (Scheme 2).

Since (6b) is recovered, catalytic amounts of it are sufficient. The reverse, *i.e.* *N*→*O* methyl transfer, was not observed either in our experiments or with pyridine analogues.^{9b}

These results explain the induction periods of the curves for (4a) and (5a) in Figure 1. For (4a) this is a consequence of autocatalysis, for (5a) it is due to the formation of an intermediate. Salt (6) is the precursor in the formation of (5). Accordingly, when (6b) was



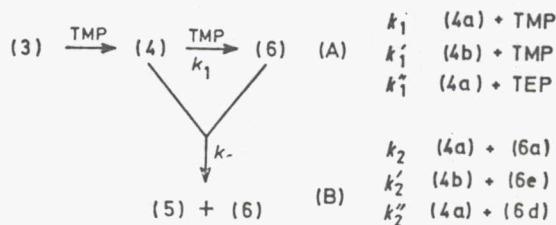
SCHEME 2

added to the system at the beginning of the reaction, formation of (5a) followed a simple saturation curve. Besides being a catalyst and an intermediate, (6) is also an end product. The formation of a quaternary salt in imide-to-amide rearrangements catalysed by the alkylating agent has been assumed earlier;¹⁰ although its catalytic effect has been studied in detail,^{9b} our experiments demonstrate their formation directly.

Thus *N*-methylation of (4a) in TMP proceeds in two ways: with TMP (*k*₁) and with the salt (6a) (*k*₂) (Scheme 3).

Formation of (6a) is preferred if *k*₁ > *k*₂ and, in turn, the proportion of (5a) increases if *k*₂ > *k*₁.

The product ratio can thus be influenced by the activity of the alkylating agent. Rate values for the formation of (6a) (*k*₁ 4.0 × 10⁻⁷ l mol⁻¹ s⁻¹) and (5a) (*k*₂ 1.0 × 10⁻⁴ l mol⁻¹ s⁻¹) in TMP at 90 °C show that as an alkylating agent (6) is three orders of magnitude more active than TMP. Nevertheless, owing to the higher concentration of TMP the proportion of (5a) and



SCHEME 3

(6a) in the end product is comparable. This also explains why in other solvents (4a) rearranges at a measurable rate only in the presence of a large excess of TMP.

Further support for the proposed mechanism was lent by the close agreement of the rate constants *k*₂ (Scheme 3) in TMP and propylene carbonate (9.0 × 10⁻⁵ l mol⁻¹ s⁻¹ at 90 °C). The latter is a single S_N2 reaction.

The fact that under the same conditions 4-ethoxyquinoline (4b) gave *N*-methyl-4-quinolone (5a) with TMP whereas 4-methoxyquinoline (4a) yielded with triethyl phosphate (TEP) a mixture of *N*-methyl- (5a) and *N*-ethyl-4-quinolone (5b) as well as the corresponding quaternary salts was also in accord with the above mechanism.

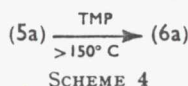
Considering reaction (A) in Scheme 3, rates for the ethoxy- (4b) and methoxy-compounds (4a) (k_1' and k_1) should not differ significantly since the Hammett constants of the C-4 substituents are close: $\sigma_{p\text{-OMe}} -0.27$ and $\sigma_{p\text{-OEt}} -0.24$. For reaction (B), however, the transformation of (4b) is slower since it may also involve $O \rightarrow N$ ethyl transfer and, as it is characteristic for S_N2 reactions, $k_2/k_2' \geq 10$. A similar ratio of rates was found with the rearrangement of *N*-methylbenzimidates catalysed by methyl and ethyl iodide.¹⁰ Therefore the concentration of *N*-ethyl-4-ethoxyquinolinium salt (6f) formed along with (5a) is in this step much lower than that of the *N*-methyl-4-ethoxyquinolinium salt (6e) formed with rate k_1' , and cannot compete later on with (6e) in the $O \rightarrow N$ transfer process. Consequently, the end product of the alkyl transfer reaction is mainly (5a) together with (6).

The reaction of (4a) in process (A) of Scheme 3 is slower with TEP (k_1'') than with TMP (k_1): according to what was noted above $k_1/k_1'' \geq 10$ (S_N2 reaction). Reaction (B) is, in turn, faster (k_2'') than in the previous case (k_2') since instead of an ethyl group, a methyl group is transferred; thus $k_2'' > k_2'$ and $k_2'' \cong k_2$. Because of the relationships $k_1'' < k_1$ and $k_2'' > k_2'$ (6a) is formed faster, and reaction (B) is able to compete in the $O \rightarrow N$ transfer with the *N*-ethyl-4-methoxyquinolinium salt (6d); in this way (5a) is formed as well as (5b).

Similarly, ethyl toluene-*p*-sulphonate with (4a) gives rise to a mixture of (5a) and (5b) but with methyl toluene-*p*-sulphonate (4b) yields only (5a) (besides the quaternary salts).

It is a reasonable assumption that (4a) would react in the same way when it is formed as an intermediate from (3) and TMP.

In agreement with this, the change of concentration of (4a) and (5a), as followed by u.v. spectrophotometry, is the same as shown in Figure 1, and further the end product is a mixture of (5a) and (6a). The latter was isolated and identified by conversion into (6b) and (6c). The product ratio is temperature dependent: at higher temperatures formation of (6a) is preferred due to the different temperature dependence of k_1 and k_2 and to methylation of (5a) by TMP at higher temperatures ($>150^\circ\text{C}$) (Scheme 4).



This is in accordance with the finding¹² that the carbonyl group of the analogous *N*-methyl-4-pyridone is highly polarized (0.5e charge is localized at the oxygen). *O*-Alkylation is, therefore, preferred over *N*-alkylation.

The conversion of (5a) into (6a) demonstrates that (6) is the common alkylated form of (4) and (5) and is in accord with the preferred alkylation at oxygen of the tautomeric form (3B). Since its rate is negligible at 90°C , it does not affect kinetic measurements carried out at this temperature.

The mechanism of the TMP alkylation of 4-quinolone suggested by preparative experiments, u.v. spectrophotometry, tracer studies and kinetic measurements is summarized in Scheme 3.

In the formation of (6a) from (3B), determined by isotopic dilution method, the induction period implies the presence of an intermediate. This is, in fact, (4a) which was confirmed by the formation of (6a) from (4a) itself without an induction period (Figure 1).

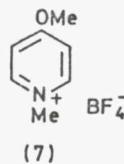
Although according to Kornblum's rule¹³ direct alkylation of the nitrogen would be expected, in a kinetically favoured charge-controlled process *O*-alkylation occurs followed by a transformation to the thermodynamically more stable *N*-methyl-4-quinolone.

Based on our experience with reactions involving TMP and TEP it seems probable that other simple alkyl phosphates react by a similar mechanism.

We found that alkylation of 4-pyridone with TMP and TEP was, in every respect, analogous to that of 4-quinolone, indicating that *N*-alkylation of the two heterocycles proceeded by the same mechanism.

The primary formation of (4a) and the character of (6a) excluded alternative mechanisms involving the tautomeric form (3A). The following possibilities may be considered: (a) *O*-methylation of the 4-hydroxy-form (3A) is improbable because of the acidity of the phenolic hydroxyl; (b) though quaternization of a cyclic tertiary nitrogen by TMP is feasible,^{14,15} *N*-methylation and subsequent deprotonation or covalent association of the anion with C-4 could not give a quaternary salt as one of the end products; (c) C-4 methoxylation by O-P bond cleavage is unlikely because sufficient activation at C-4 would require a positive charge as a consequence of prior quaternization at the ring nitrogen.¹⁶ In this case, however, (4a) could not be primary product.

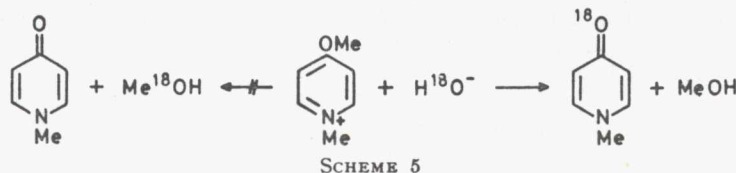
Methylation of (3B) in TMP gives after hydrolysis only (5a) because under such conditions the quaternary salt (6a) is rapidly converted into (5a).¹⁷ The mechanism of this hydrolysis was established by alkaline hydrolysis of (7) with ^{18}O -labelled alkali (Scheme 5).¹⁸ The main



process is the elimination of the methoxy-group while *O*-methyl cleavage is insignificant.

Kinetic Measurements.—The reaction between (4a) and TMP was studied at 90°C at concentrations of 0.05, 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, and 0.50 M. Samples taken at intervals were diluted with methanol to *ca.* 10^{-4}M , and measured

by u.v. spectrophotometry. From the curves differential spectra were calculated and from these the concentrations of 4-methoxyquinoline (4a), *N*-methyl-4-methoxyquinolinium salt (6a) and *N*-methyl-4-quinolone (5a) at time t (Figure 1) were obtained.



For reactions in Scheme 3 relations (1)–(3) hold:

$$-\frac{d[(4a)]}{dt} = k_1[(4a)][TMP] + k_2[(4a)][(6a)] \quad (1)$$

$$\frac{d[(6a)]}{dt} = k_1[(4a)][TMP] \quad (2)$$

$$\frac{d[(5a)]}{dt} = k_2[(4a)][(6a)] \quad (3)$$

The process is zero order for TMP (present also as solvent); from this, after solving the kinetic differential equations relations (4) and (5) hold:

$$[(5a)]_t = \frac{k_2}{2k_1[TMP]} [(6a)]_t^2 \quad (4)$$

$$[(4a)]_0 - [(4a)]_t = [(6a)]_t + \frac{k_2}{2k_1[TMP]} [(6a)]_t^2 \quad (5)$$

These equations are transformed to a linear form by dividing both sides by $[(6a)]_t$, representing thus two

Thus, knowing the concentration of TMP the ratio of rate constants can be determined. k_1 Can be obtained from the tangent drawn to point $t = 0$ of the curve of (4a) in Figure 1 and therefore k_2 also can be calculated. Data pertinent to solutions of low concentration

(<0.40M) are unsuited for evaluation due to the considerable relative error of the spectrophotometric

$$m = \frac{k_2}{2k_1[TMP]} \quad (6)$$

determination of (6a); solutions of 0.40 and 0.50M concentration can be evaluated graphically.

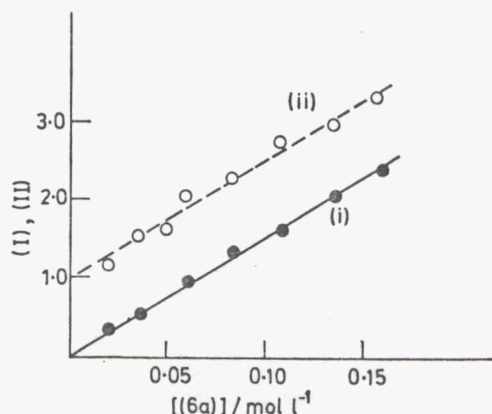


FIGURE 2 Graphical evaluation of kinetic data of the reaction of 4-methoxyquinoline (4a) and TMP at 90 °C

$$(I) = \frac{[(5a)]_t}{[(6a)]_t}, (II) = \frac{[(4a)]_0 - [(4a)]_t}{[(6a)]_t}$$

EXPERIMENTAL

U.v. spectra were recorded with Specord UV-VIS (Carl Zeiss, Jena) and Unicam SP 800 instruments. T.l.c.: method (A) (for alkylation of heterocycles) on Kieselgel H; solvent: ether-ethanol (1:1) containing 2% acetic acid; indicators (a) u.v. fluorescence, (b) iodine vapour; R_F -values: 4-quinolone (3) 0.61; 4-methoxyquinoline (4a) 0.48; *N*-methyl-4-quinolone (5a) 0.31; quinolinium salts (6) 0. Spots were scratched out and identified by u.v. spectroscopy. Method (B) (for experiments with picric acid and 4-nitrophenol): on neutral alumina (Woelm); solvent: benzene-pyridine (9:1); indicator: iodine vapour (light spots on dark background).

Materials.—4-Pyridone (Aldrich) was redistilled (b.p. 240 °C/12 mmHg); 4-quinolone (Koch-Light) was recrystallized from ethyl acetate (m.p. 201 °C); TMP (Fluka, b.p. 198–199 °C) and TEP (Merck, Schuchardt, b.p. 215–216 °C) were fractionally distilled; 4-nitroanisole (Aldrich) and 2,4,6-trinitroanisole (Aldrich) were recrystallized from ethanol (m.p. 54 and 68 °C respectively); picric acid (Merck) and 4-nitrophenol (Fluka) were used without further purification.

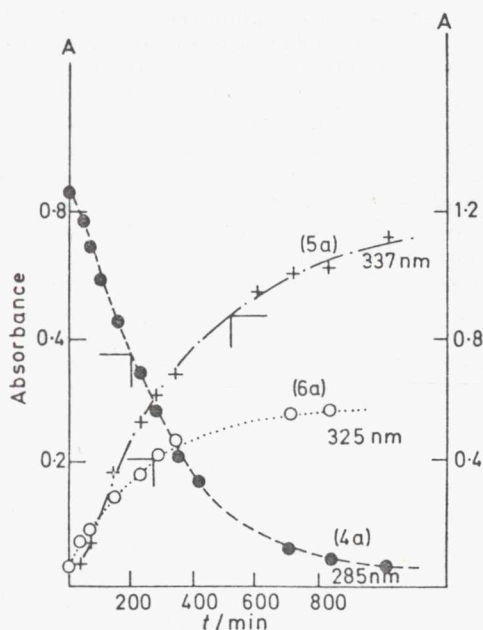


FIGURE 1 Absorbance-time plots for the reaction of 4-methoxyquinoline (4a) with TMP at 90 °C; formation of (5a) *N*-methyl-4-quinolone and (6a) *N*-methyl-4-methoxyquinolinium salt

straight lines (Figure 2) with intercepts 0 and 1 (i and ii) respectively, and of the same slope [see relation (6)].

4-Methoxypyridine¹⁸ (b.p. 80–82 °C/15 mmHg, lit.,¹⁸ b.p. 190 °C), *N*-methyl-4-pyridone (m.p. 91–92 °C, lit.,²⁰ 92–93 °C), *N*-methyl-4-methoxypyridinium fluoroborate (7) (m.p. 55–57 °C; lit.,²⁰ 56–58 °C), 4-methoxyquinoline (4a) (m.p. 39–40 °C, lit.,¹⁸ 39–40 °C), 4-ethoxyquinoline (4b) (b.p. 113–116 °C/1 mmHg, lit.,²¹ 112–114 °C), *N*-ethyl-4-quinolone (5b) (m.p. 99–101 °C, lit.,²¹ 100–101 °C), 4-chloroquinoline (m.p. 34–35 °C, lit.,²² 34–35 °C), 2,4,6-trinitrophenetole (m.p. 76–77 °C, lit.,²³ 78 °C), *N*-methyl-4-methoxyquinolinium iodide (m.p. 131–133 °C, lit.,¹⁷ 132–133 °C), and *N*-methyl-4-methoxyquinolinium perchlorate (6c) (m.p. 251–253 °C, lit.,²⁴ 250–252 °C) were prepared by literature methods.

N-Methyl-4-quinolone (5a). This compound was prepared by the above general method. The crude product was dissolved in ethyl acetate–chloroform (1:1) precipitated with cyclohexane, and recrystallized from ethyl acetate, m.p. 151–153 °C (lit.,¹⁸ 152–153 °C).

N-Methyl-4-methoxyquinolinium fluoroborate (6b). To an aqueous solution of *N*-methyl-4-methoxyquinolinium iodide (2.5 g) aqueous fluoroboric acid (40%, 3 ml) was added. The precipitate was filtered off and washed with aqueous Na₂S₂O₃ and water. The crude product (1.14 g, m.p. 230–240 °C) was recrystallized from water and then from methanol to give colourless crystals (0.55 g), m.p. 244–246 °C (Found: C, 50.5; H, 4.7; N, 6.6. Calc. for C₁₁H₁₂BF₄NO: C, 50.6; H, 4.6; N, 6.6%).

Thermal Stability of 4-Methoxyquinoline (4a).—There was no change in the u.v. spectrum of (4a) after it had been heated at 0.5 mol l⁻¹ concentration for 4 h at 130 °C in dimethylformamide, dimethyl sulphoxide, hexamethylphosphoric triamide, and propylene carbonate. 4-Methoxypyridine behaved similarly.

Reaction of 4-Methoxyquinoline (4a) with TMP.—Compound (4a) was heated in TMP (0.5 mol l⁻¹) at 190 °C. T.l.c. of a sample taken after 10 min still showed the presence of (4a). After 30 min (a) according to t.l.c. (4a) had already disappeared; (b) the u.v. spectrum in methanol was identical with that of a 6:4 mixture of (5a) and (6b), the presence of (4a) not being detected in the spectrum; (c) the product obtained by adding to a sample (1 ml) dissolved in ether (50 ml) and ethanol (5 ml) perchloric acid (2 ml) was identified as (6c) after recrystallization (from methanol) by its m.p. and u.v. spectrum; (d) the product obtained by adding to another sample (1 ml) dissolved in ether (50 ml) and ethanol (5 ml) aqueous fluoroboric acid (40%, 2 ml) was identified as (6b) after recrystallization (from methanol) by its m.p. and u.v. spectrum.

Reaction of 4-Methoxypyridine and TMP.—Under the same conditions as those described above this reaction afforded the *N*-methyl-4-methoxypyridinium salt [isolated as the fluoroborate (7), m.p. 55–57 °C] and *N*-methyl-4-pyridone (m.p. 91–92 °C) in a similar ratio. 4-Methoxypyridine could not be detected.

Reaction of 4-Ethoxyquinoline (4b) and TMP.—This reaction carried out at 190 °C for 30 min gave according to t.l.c. only *N*-methyl-4-quinolone (5b); that of 4-methoxyquinoline (4a) and TEP at 210 °C for 30 min only *N*-methyl-4-quinolone (5a) and *N*-ethyl-4-quinolone (5b).

Reaction of 4-Quinolone (3) with TMP.—4-Quinolone was heated in TMP (0.5 mol l⁻¹) at 190 °C and samples were analysed as described above. After 5 min much 4-methoxyquinoline (4a) and traces of *N*-methyl-4-quinolone (5a) were detected by t.l.c. Later the amount of 4-methoxyquinoline (4a) increased further subsequently decreasing after 25 min;

the concentration of *N*-methyl-4-quinolone (5a) increased continuously until the end of the reaction. After 2 h *N*-methyl-4-quinolone (4a) and *N*-methyl-4-methoxyquinolinium salt [identified as the fluoroborate (6b)] were detected, but no 4-methoxyquinoline (4a).

Thermal Stability of N-Methyl-4-methoxyquinolinium Fluoroborate (6b).—No change in the u.v. spectrum was observed when a 0.2 mol l⁻¹ solution of TMP in propylene carbonate was refluxed for 4 h.

The same was found for the corresponding pyridinium salt.

Isomerization of 4-Methoxyquinoline (4a) with N-Methyl-4-methoxyquinolinium Fluoroborate (6b).—On heating equimolar quantities (0.1 mol l⁻¹) of the reactants in propylene carbonate at 130 °C for 30 min, (4a) disappeared and besides (6b) *N*-methyl-4-quinolone (5a) was detected by u.v. spectrophotometry.

Experiments with the pyridine analogue gave the same result.

Methylation of N-Methyl-4-quinolone (5a) with TMP.—Compound (5a) (0.25 g) was heated in TMP (2.5 ml) for 3 h at 200 °C. After cooling, aqueous perchloric acid (60%, 0.5 ml), ether, and some ethanol were added to the solution and the mixture was stored overnight in a refrigerator. The product (0.216 g) was separated and recrystallized from ethanol to give *N*-methyl-4-methoxyquinolinium perchlorate (6c) (0.164 g), m.p. 248–251 °C (lit.,²⁴ 250–252 °C) identified also by its u.v. spectrum.

Under the same conditions *N*-methyl-4-pyridone reacted in the same way.

Isotope Studies.—Compound (4a) was converted into *N*-[¹⁴C]methyl-4-methoxyquinolinium iodide with [¹⁴C]methyl iodide²⁵ prepared from [¹⁴C]methanol²⁶ and isolated as the fluoroborate (6b) (specific activity 3.82/μCi/mmol).

Equimolar amounts of (6b') and (4a) were allowed to react for 3 h at 150 °C in propylene carbonate (0.05 mol l⁻¹). To the cooled solution ethanol (15 ml), aqueous fluoroboric acid (40%, 1 ml) and ether (150 ml) were added and the mixture was stored overnight in a refrigerator. The precipitate was separated, recrystallized (from methanol), and identified as (6b'); specific activity 0.380/μCi/mmol.

Isotope dilution analyses. A solution of (4a) in TMP (0.5 mol l⁻¹) was kept at 130 °C. To 1-ml samples taken at intervals 0.1 molar ethanolic solutions of (6b') of known specific activity (0.5 ml) were added and the fluoroborate salt recovered as described above [cf. reaction of (4a) with TMP (d)]. The m.p.s, the u.v. spectra, and the specific activities of each of the samples were determined. The concentration of (6a) formed in the reaction was calculated in the usual way.²⁷

[8/2000 Received, 17th November, 1978]

REFERENCES

- Part I, J. Frank, Z. Mészáros, F. Dutka, T. Kömives, and A. F. Márton, *Tetrahedron Letters*, 1977, 4545.
- D. Kaminsky and R. I. Meltzer, *J. Medicin. Chem.*, 1968, **11**, 160.
- Z. Mészáros, P. Szentmiklósi, J. Frank, J. Császár, and Gy. Körmöczy, *Hung. Pat.*, 1969, 158068, 158069, 158071 (*Chem. Abs.*, 1971, **74**, 111928f, 111929q, 141568f).
- J. Frank and Z. Mészáros, *Hung. Pat.*, 1971, 167910 (*Chem. Abs.*, 1975, **83**, 147402e).
- K. Yamauchi and K. Kinoshita, *J.C.S. Perkin I*, 1973, 391, 2506; (b) K. Yamauchi, M. Hayashi, and M. Kinoshita, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 385; (c) T. Tanabe, K. Yamauchi, and M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. (Japan)*, 1976, **49**, 283, 3224; 1977, **50**, 3021.

- ⁶ T. C. Bruice and S. Benkovic, 'Bioorganic Mechanisms,' W. A. Benjamin, New York, 1966, Vol. II; (b) G. Hilgetag and J. Teichmann, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 1965, **4**, 914.
- ⁷ J. Frank and A. R. Katritzky, *J.C.S. Perkin II*, 1976, 1428.
- ⁸ T. Gramstad and L. D. Becker, *J. Mol. Structure*, 1970, **5**, 253.
- ⁹ P. Beak and J. Lee, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 147; (b) P. Beak, J. Bonham, and J. T. Lee, jun., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 1569.
- ¹⁰ B. C. Challis and A. D. Frenkel, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1972, 303; *J.C.S. Perkin II*, 1978, 192.
- ¹¹ J. Hine, 'Structural Effects on Equilibria in Organic Chemistry,' J. Wiley, New York, 1975.
- ¹² L. Tosato, L. Soccorsi, M. Cignitti, and L. Paolini, *Tetrahedron*, 1973, **29**, 1339.
- ¹³ N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood, and C. Iffland, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 6269.
- ¹⁴ F. Ramirez, S. Glaser, P. Stern, P. D. Gillespie, and I. Ugi, *Angew. Chem.*, 1973, **12**, 66.
- ¹⁵ A. Jentzsch and G. W. Fischer, *J. prakt. Chem.*, 1974, **316**, 249.
- ¹⁶ M. H. O'Leary and R. W. Stach, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 1491.
- ¹⁷ G. B. Barlin and J. A. Benbow, *J.C.S. Perkin II*, 1975, 298.
- ¹⁸ G. R. Clemo and W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.*, 1924, 1618.
- ¹⁹ L. Haitinger and A. Lieben, *Monatsh.*, 1885, **6**, 279.
- ²⁰ P. Beak and J. Bonham, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 3365.
- ²¹ J. Markees, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 4253.
- ²² B. Riegel, G. R. Lappin, B. H. Adelson, R. J. Jackson, C. J. Albisetti, R. M. Dodson, and R. H. Baker, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 1264.
- ²³ H. Müller and S. Stenhouse, *J. Chem. Soc.*, 1866, **19**, 235.
- ²⁴ C. P. Schroeder and M. Luckner, *Arch. Pharm.*, 1968, **301**, 39.
- ²⁵ A. Murray III and A. R. Ronzio, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 2408.
- ²⁶ J. D. Cox, H. S. Turner, and R. J. Wame, *J. Chem. Soc.*, 1950, 3167.
- ²⁷ R. T. Overman and H. M. Clark, 'Radioisotope Techniques,' McGraw-Hill, New York, 1960, p. 391.

Synthesis and antibacterial activity of some 5-substituted 6,7-methylenedioxy-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives

Judit FRANK (*) and Piroska RAKOCZY

CHINOIN Chemical and Pharmaceutical Works Ltd, H-1325 Budapest, P.O. Box. 110.

(Received September 4, 1978).

A series of 5-substituted-6,7-methylenedioxy-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives was prepared by nitration of the parent 4-quinolones and further reactions thereof. The crystallographic evidence clearly showed that the nitration took place at the 5-position. Some of these compounds showed antibacterial activity, especially 5-amino-oxolinic acid (**4h**) was effective.

In recent years one of the most active compounds against Gram-negative pathogens in refractory urinary tract infections was found to be oxolinic acid **1d** (1, 2). This raised the interest in the synthesis and study of related compounds. Although several new compounds have been prepared by varying substituents in different positions (3, 4, 5) or attaching new ring systems to the aromatic ring of the quinoline skeleton (6, 7), none of them had an activity comparable with oxolinic acid.

Hitherto very few 5-substituted-4-quinolone derivatives have been studied. AGUI and co-workers (8) prepared some 5-substituted-4-quinolone-3-carboxylic acids by cyclising the corresponding *m*-substituted-anilinomethylenemalonates. This led to mixtures of the isomeric 5- and 7-substituted quinolones, from which, in the case of a nitro substituent, the 5-nitro isomer **2a** and its N-alkylated derivative **2b** could only be isolated in yields 1 % and 3 % respectively.

In the course of some alterations of the oxolinic acid system, we prepared 5-nitro-6,7-methylenedioxy-4-quinolone-3-carboxylic acids and their esters **4a-d** in high yields. The nitro group at position-5 made 5-amino products accessible. This report describes the preparation and the antimicrobial activity of some 5-substituted quinolone derivatives.

CHEMISTRY

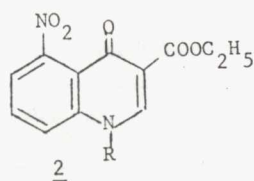
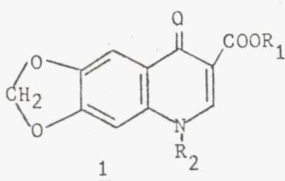
The title compounds have been prepared from **1a-d**. **1a** was obtained by a literature method (1) and hydrolysed to yield **1c**. For the preparation of **1b**, **d** (**1d** = oxolinic acid), ethyl 6,7-methylenedioxy-4-chloroquinoline-3-carboxylate

was synthesized by cyclisation of ethyl 6,7-methylenedioxy-anilino-methylene-malonate (**3**) with POCl_3 (9) and alkylation by using triethylphosphate as alkylating agent and hydrolysis (10). Another way to oxolinic acid was to react 6,7-methylenedioxy-4-quinolone-3-nitrile with triethylphosphate, followed by hydrolysis to yield **1d** (11). Oxolinic acid (**1d**) was again the product in the reaction of ethyl 6,7-methylenedioxy-anilino-methylene-malonate (**3**) with triethylphosphate, when cyclisation and N-ethylation took place and upon hydrolysis **1d** was formed (12). We found trialkylphosphates to be very useful alkylating agents for the preparation of biologically active N-alkylated quinolines (13).

Mono nitration of **1a-d** was carried out with potassium nitrate in conc. sulfuric acid by using the method of HEINDEL *et al.* (14), thus avoiding the formation of non-desirable by-products. The alkaline hydrolysis of **4a**, **b** esters also led to the corresponding acids **4c**, **d**.

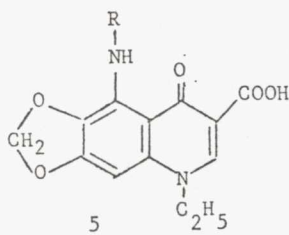
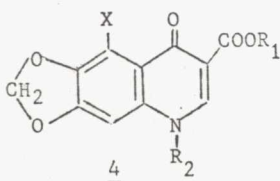
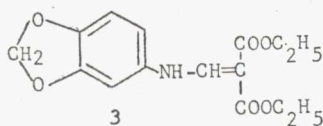
The samples were identical with those prepared by direct nitration of **1c**, **d**. Catalytic reduction of **4a**, **b**, **d** over palladium/charcoal in a mixture of acetic acid - hydrochloric acid gave **4e**, **f**, **h** respectively in very good yields (15). **4g** was prepared by hydrolysing **4e** in an alkaline medium.

Because of solubility difficulties the structure of **4a-d** and thus the exact position of the nitro group could not be unambiguously proved by spectroscopic methods. It is known (14) that under the conditions applied substituents in position-6 direct the electrophile into position-5, and 7-substituents preferably into position-8. The only 6,7-disubstituted compounds investigated were 6-methoxy-7-halo-4-chloro-quinolines, in which the 6-methoxy group



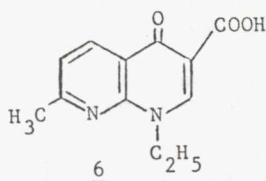
	R ₁	R ₂
<u>1a</u>	C ₂ H ₅	H
b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
c	H	H
d	H	C ₂ H ₅

	R
<u>2a</u>	H
b	C ₂ H ₅



	R ₁	R ₂	X
<u>4a</u>	C ₂ H ₅	H	NO ₂
b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NO ₂
c	H	H	NO ₂
d	H	C ₂ H ₅	NO ₂
e	C ₂ H ₅	H	NH ₂
f	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NH ₂
g	H	H	NH ₂
h	H	C ₂ H ₅	NH ₂

	R
<u>5a</u>	CH ₃ CO
b	C ₂ H ₅



most active compound of the series, **4h** has been investigated by X-ray crystallography (16). It showed unambiguously that nitration occurred in position-5 as had been assumed.

Further reactions of the amino group of **4h** led to compounds **5a, b**. The 5-acetamido derivative (**5a**) was prepared in acetic anhydride in the presence of sodium acetate. To monoalkylate the 5-amino group, triethylphosphate was used as both alkylating agent and solvent, together with potassium carbonate. Reaction at the boiling point of triethylphosphate (214°C) gave complete ethylation in 1 hour. To hydrolyse any ester present the reaction mixture was dissolved in hot sodium hydroxide solution and upon acidification **5b** separated.

BIOLOGICAL ACTIVITY

The compounds were screened against Gram-negative and also Gram-positive bacteria and the results were compared with that of oxolinic (**1d**)- and nalidixic (**6**) acids. Mainly the N-alkylated acids were expected to have some activity against Gram-negative pathogens.

4d, 5a and **5b** were consistently less active than either nalidixic- or oxolinic acids, but **4h** showed an activity comparable with oxolinic acid and significantly exceeding that of nalidixic acid (Table II).

The promising activity of amino-oxolinic acid **4h** suggested further testing against oxolinic- and nalidixic acids. Results are summarised in Table III. Amino-oxolinic acid (**4h**) is a non-toxic antimicrobial compound. LD₅₀ was determined in male mice by oral administration and was found to be higher than 3000 mg/kg.

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP

The limited data permit only a few and mostly tentative conclusions regarding structure-activity correlations. Our results are consistent with the observations by TURNER *et al.* (2) and MARKEES *et al.* (4) that the N-ethyl substituent and the 3-carboxylic group of the 4-quinolone are essential for the antibacterial activity. From compounds **4**, those not having an N-ethyl substituent (R₂ = H) or being esters (R₁ = ethyl) are inactive.

Introduction of a nitro function into position-5 of the very active oxolinic acid (**1d**) eliminates the antibacterial effect which may partly be due to the low solubility of the compound and perhaps to the no longer planar structure of the compound because of the nitro group. Upon reduction of the nitro to amino function (**4h**), when the planar structure is reestablished, the activity increases significantly almost reaching that of oxolinic acid. Further substitutions of the primary amino group (**5a, b**) reduce the antibacterial activity again.

being the stronger director, effected nitration in position-5. In our case, in **1** there is a symmetrical methylenedioxy group bridging positions-6,7, thus it was of great interest to elucidate the structure of **4**. Being the biologically

TABLE I
Physical properties of 6,7-methylenedioxy-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives (4, 5).

No	Yield /%	M.p. /A/ /C°	IR spectrum /cm ⁻¹ /	Formula	Analysis
4a	91	>360	3155/NH/, 1702/CO ester/, 1648/CO/, 1558/NO ₂ /, 1270 and 1032/COC/	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₇	C,H,N
b	60	275-280	1690/CO ester/, 1645/CO/, 1545/NO ₂ /, 1265 and 1050/COC/	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₇	C,H,N
c	92,4	>360/B/	1725/CO acid/, 1648/CO/, 1270 and 1062/COC/	C ₁₁ H ₆ N ₂ O ₇	C,H,N
d	89	325	1730/CO acid/, 1646/CO/, 1558/NO ₂ /, 1278 and 1052/COC/	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₇	C,H,N
e	85,5	>360	3470 and 3300/NH ₂ /, 3160/NH/, 1705/CO ester/, 1665/CO/, 1300 and 1180, 1072/COC/	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅	C,H,N
f	64	189-192/C/	3460 and 3315/NH ₂ /, 1720/CO ester/, 1655/CO/, 1300 and 1165, 1070/COC/	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅	C,H,N
g	92,8	>360	3455 and 3390/NH ₂ /, 3350/NH/, 1698/CO acid/, 1662/CO/, 1292 and 1050/COC/	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₅	C,H,N
h	86	292	3475 and 3340/NH ₂ /, 1726/CO acid/, 1664/CO/, 1310 and 1042/COC/	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅	C,H,N
5a	99	242/D/	1725/CO acetoxy/, 1712/CO acid/ 1648/CO/, 1270 and 1240, 1040/COC/	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₆	C,H,N
b	34	220/C/	3275/NH/, 1715/CO acid/, 1648/CO/, 1295 and 1060/COC/	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅	C,H,N

A : Recrystallized from DMF unless otherwise noted.

B : After recryst. contains 1 mole of DMF with m.p. 310°C.

C : Recryst. from abs. ethanol.

D : Recryst. from acetic acid.

EXPERIMENTAL SECTION

Melting points were measured on a Boetius hot plate and are uncorrected.

IR spectra were obtained on a Unicam SP-1000 spectrometer. NMR spectra were taken on a Perkin-Elmer R 12 spectrometer, using TMS as internal standard. MS spectra were determined on MS 902 (70 eV) apparatus.

For TLC, silica gel 60 plates with layer thickness 0,25 mm were used. The spots were detected in J₂ vapour or with Dragendorff reagent.

Analytical results for C,H,N were within experimental error of the theoretical value for all compounds and are not reported in this paper.

5-Nitro-4-quinolones 4a-d

(i) General method used for nitration of 1a-d :

0,2 Mole of substituted 4-quinolone was dissolved in 2,2 mole of conc. sulfuric acid with stirring. The thick solution was cooled to 0°C and 0,22 mole of potassium nitrate was added in small portions. The temperature was maintained below 10°C by use of an ice-water bath. After the addition the mixture was kept under 10°C for

1 hour, then it was allowed to warm up to room temperature and stirred for 12 hours. It was poured on ice-water (2000 ml). A yellow solid precipitated and was filtered off, washed with water and ethanol. The yield and physical data for 5-nitro-quinolone derivatives are shown in Table I.

(ii) General method for preparation of 4c,d from 4a,b by hydrolysis :

0,015 Mole of 4a,b was warmed in the mixture of 100 ml of 10 % potassium hydroxide and 15 ml of 96 % ethanol at reflux temperature for 1 hour. The solution was filtered with charcoal, then acidified with 10 % hydrochloric acid solution. The precipitate was filtered off and washed with water, giving good yields of 4c,d, identical with the ones prepared by method (i).

Preparation of 4e-h by catalytic reduction of 5-nitro-quinolones (4a-d)

(i) General method for 4e,g,h :

0,04 Mole of 4a,c,d was hydrogenated in a mixture of 300 ml acetic acid and 100 ml conc. hydrochloric acid in the presence of 2 g Pd/C catalyst at atmospheric pressure. When the theoretical amount of hydrogen gas had been taken up, the reaction mixture was filtered off.

TABLE II
MIC* ($\mu\text{g/ml}$) of selected 6,7-methylenedioxy-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acids.

	<u>6</u>	<u>1d</u>	<u>4h</u>	<u>4d</u>	<u>5a</u>
<u>Gram-negative bacteria</u>	Nalidixic acid	Oxolinic acid	Amino-oxolinic acid		
<i>Proteus rettgeri</i>	6	0,3	1,5	> 50	> 50
<i>Escherichia coli</i> K-12	3	0,3	0,7	> 50	> 50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	12,5	12,5	> 50	> 50
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	25	3	6	> 50	> 50
<i>Salmonella typhi</i>	3	0,3	0,7	> 50	> 50
<i>Salmonella paratyphi</i> B	6	0,7	1,5	> 50	> 50
<i>Azotobacter vinelandii</i>	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
<i>Shigella flexneri</i>	3	0,3	0,7	> 50	> 50
<u>Gram-positive bacteria</u>					
<i>Streptococcus faecalis</i>	> 50	12,5	12,5	50	> 50
<i>Micrococcus flavus</i>	> 50	25	25	50	> 50
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,5	0,7	0,7	> 50	> 50
<i>Sarcina lutea</i>	> 50	50	25	> 50	> 50
<i>Corynebacterium michiganense</i>	3	0,15	0,15	> 50	> 50
<i>Bacillus subtilis</i>	0,3	0,07	0,07	> 50	12
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i>	0,3	0,15	0,15	> 50	25
<i>Mycobacterium frieburgii</i>	25	12,5	12,5	50	50

* Determination of MIC by dilution method at pH 7 and 30°C in Sabouraud broth. Concentration 50 $\mu\text{g/ml}$. The lowest concentration not showing visible growth in 48 hours was recorded as the MIC.

Workup for 4e:

The filtrate was evaporated off and 100 ml water added to the residue. It was neutralised with dilute sodium hydroxide solution and the precipitate was filtered off and washed with water.

Workup for 4g,h:

The filtrate was allowed to drop by drop into 1500 ml of water and the precipitate was filtered off and washed with water. Physical data for 4e-h are given in Table I.

(ii) Preparation of 4f:

0,05 Mole of 4b was hydrogenated in 300 ml of ethanol in the presence of 1 g Pd/C catalyst at atmospheric pressure. When the theoretical amount of hydrogen gas had been taken up, the reaction mixture was filtered off. The filtrate was evaporated to cca 50 ml and upon cooling 4f precipitated. The crystals were filtered off and washed with ethanol. For further purification 4f was recrystallized from abs. ethanol.

1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-5-acetylamino-6,7-methylenedioxy-quinoline-3-carboxylic acid (5a)

5,52 g (0,02 mole) 4h was refluxed in 60 ml of acetic anhydride in the presence of 1,6 g (0,02 mole) anhydrous sodium acetate until

it dissolved completely after about 1,5 hours. The solvent was evaporated off. 60 ml water was added to the residue and it was allowed to stand overnight. The precipitate was filtered off and washed with water. Physical data are given in Table I.

1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-5-ethylamino-6,7-methylenedioxy-quinoline-3-carboxylic acid (5b)

5,52 g (0,02 mole) 4h was refluxed in 17,1 ml (0,1 mole) of triethylphosphate containing 2,76 g (0,02 mole) of potassium carbonate for 1 hour. It was cooled to 100°C and 200 ml of 10 % sodium hydroxide was added. The mixture was stirred at 100°C for 1 hour, filtered, and the filtrate was acidified with dilute hydrochloric acid solution. The precipitate was filtered off, dissolved in chloroform, and filtered to remove undissolved starting material. The filtrate was dried over magnesium sulphate and the solvent evaporated off to leave pure 5b. Physical data are given in Table I.

ACKNOWLEDGEMENTS. — The authors wish to thank Dr. L. FERENCZY and Dr. M. ARR for the antimicrobial tests.

TABLE III
MIC* (µg/ml) of amino-oxolinic acid (4h) compared to nalidixic- and oxolinic acids.

Bacteria	6 Nalidixic acid	1d Oxolinic acid	4h Amino-oxolinic acid
60003 Proteus	0,39	0,095	0,095
60020 Proteus	4,68	0,095	0,29
60025 Proteus	1,56	0,047	0,095
279 Proteus	6,25	0,39	0,19
63003 Morganella	1,56	0,095	0,095
63016 Morganella	3,12	0,095	0,19
65002 Rettgerella	3,12	0,095	0,19
65007 Rettgerella	1,56	0,39	0,39
67002 Providencia	3,12	0,19	0,19
67020 Providencia	1,56	0,19	0,19
30049 Escherichia coli	1,56	0,095	0,19
30256 Escherichia coli	1,56	0,095	0,095
257 Klebsiella	1,56	0,19	0,39
270 Klebsiella	25	4,65	4,68
7 Pseudomonas aeruginosa	100	12,5	12,5
10 Pseudomonas aeruginosa	50	6,25	6,25
19 Staphylococcus aureus	4,68	0,78	0,58
1045 Staphylococcus aureus	0,78	0,19	0,19

* Determination of MIC by dilution method at 38°C after 18 hours.

RÉSUMÉ

Une série d'acides 5-substitués méthylènedioxy-6,7 quinolone-4 carboxyliques-3 a été préparée par nitration des quinolones correspondantes. L'étude cristallographique a montré distinctement que la nitration a été effectuée en position-5. Quelques-uns des composés décrits ont montré des activités antibactériennes, l'acide amino-5 oxolinique (4h) étant le plus actif.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Reihe von 5-substituierten 6,7-Methylendioxy-4-chinolon-3-carbonsäure-Derivaten wurde durch Nitrierung eines entsprechenden 4-Chinolons und anschließende Folgereaktionen hergestellt. Kristallographie bewies eindeutig, dass die Nitrierung an der 5-Stellung erfolgte. Einige der Verbindungen zeigten antibakterielle Aktivität, besonders wirksam war 5-Amino-oxolinsäure (4h).

REFERENCES

(1) D. KAMINSKY and R.I. MELTZER, *J. Med. Chem.*, 1968, **11**, 160.

(2) F.J. TURNER, S.M. RINGEL, J.M. MARTIN, P.J. STORINO, J.M. DALY and B.S. SCHWARTZ, *Antimicrob. Chemother.*, 1968, 475, 480, 486.

(3) R. ALBRECHT and H.J. KESSLER, *Chim. Ther.*, 1972, **7**, 345, 349.

(4) D.G. MARKEES, L.S. SCHWAB and A. VEGOTSKY, *J. Med. Chem.*, 1974, **17**, 137.

(5) V. PARRINI, R. BOSSIO, R. PEPINO and E. BELGODERE, *Farmaco, Ed. Sci.*, 1976, **31**, 237.

(6) M. ANTOINE, S. CHABASSIER, S. GEIGER, J. LE BLEVEC, J. LE COENT, M. PESSON, D. RICHER, E. HORVATH, M.P. de LAJUDIE, S. PATTE and B. PRADEAU, *Chim. Ther.*, 1972, **7**, 434, 444.

(7) R. ALBRECHT, *Ann.*, 1972, **762**, 55.

(8) H. AGUI, T. KOMATSU and T. NAKAGOME, *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, **12**, 557 and references therein.

(9) Z. MÉSZÁROS, P. SZENTMIKLÓSI, J. FRANK, J. CSÁSZÁR and Gy. KÖRMÖCZY, Hungarian Patent 158.070, 1969 - *Chem. Abstr.*, 1971, **74**, 111927e.

(10) Z. MÉSZÁROS, P. SZENTMIKLÓSI, J. FRANK, J. CSÁSZÁR and Gy. KÖRMÖCZY, Hungarian Patent 158.071, 1969 - *Chem. Abstr.*, 1971, **74**, 141568f.

(11) J. FRANK and Z. MÉSZÁROS, Hungarian Patent 167.910, 1972 - *Chem. Abstr.*, 1975, **83**, 147407e.

(12) Z. MÉSZÁROS, P. SZENTMIKLÓSI, J. FRANK, J. CSÁSZÁR and Gy. KÖRMÖCZY, Hungarian Patent 158.068, 1969 - *Chem. Abstr.*, 1971, **74**, 111928f.

(13) J. FRANK, Z. MÉSZÁROS, F. DUTKA, T. KÖMIVES and A. F. MÁRTON, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 4545 and *J. Chem. Soc.*, Perkin II. in print.

(14) N.D. HEINDEL, C.J. OHNMACHT, J. MOLNAR and P. KENNEWELL, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 1369.

(15) J. FRANK, Z. MÉSZÁROS and V. KOVÁCS. Hungarian Patent 170.681, 1974 - *Chem. Abstr.*, 1976, **85**, 143083v.

(16) M. CZUGLER, Gy. ARGAY, J. FRANK, Z. MÉSZÁROS, L. KUTSCHABSKY and G. RECK, *Acta Crystallogr.*, 1976, B. **32**, 3124.

1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-5-amino-6,7-methylenedioxy-3-quinoline-carboxylic acid (Aminooxolinic Acid)

BY MÁTYÁS CZUGLER AND GYULA ARGAY

Central Research Institute for Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences, H-1525-Budapest, P.O.B. 17, Hungary

JUDIT FRANK AND ZOLTÁN MÉSZÁROS

Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Ltd, H-1045-Budapest, Tó-u. 5, Hungary

AND LEO KUTSCHABSKY AND GÜNTER RECK

Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für physikalische Chemie, 1199-Berlin-Adlershof, Rudower Chaussee 5, Germany (DDR)

(Received 26 April 1976; accepted 14 May 1976)

Abstract. $C_{13}H_{12}N_2O_5$, M.W. 276, monoclinic, space group $P2_1/c$; $a=7.485$ (1), $b=10.449$ (1), $c=15.087$ (1) Å, $\beta=99.69$ (1)° (from single-crystal diffractometry); $Z=4$, $D_c=1.55$ g cm⁻³. The title compound is a derivative of oxolinic acid [Kaminsky & Meltzer, *J. Med. Chem.* (1968), **11**, 160–163] and shows excellent antibacterial activity [Frank, Mészáros & Kovács, (1974), Hung. Pat. Appl. CI-1485]. The 5 position of an amino group formed from an entering nitro group was revealed.

Introduction. Intensities of 2449 independent reflexions were collected in Berlin on a Hilger & Watts four-circle diffractometer with Mo $K\alpha$ ($\lambda=0.7107$ Å) radiation and a graphite monochromator. 1650 reflexions with $|F_o|-3\sigma|F_o|>0$ were taken as observed. The structure was solved independently by a graphical convolution

molecule technique combined with three-dimensional R -value field analysis [cf. the CORDAL method (Kutschabsky & Reck, 1976; Kutschabsky, Reck, Kulpe & Höhne, 1975)], developed in Berlin, and by a direct method included in the program *SHELX* (G. M. Sheldrick). Both solutions resulted in the same model with an R of 0.23. Full-matrix least-squares adjustment of the atomic parameters converged to an R of 0.070 and an $R_w=[\sum w^{1/2}\Delta/\sum w^{1/2}|F_o|]$ of 0.080 for the observed reflexions ($R_{tot}=0.103$). H(181), H(182) and H(16) were taken from a difference map while the rest were generated geometrically. Constrained refinement was applied for the latter group. The weighting scheme was $w=24.44/(\sigma^2|F_o|+0.000122F_o^2)$. Calculations for the three-dimensional R -value field analysis were performed on a BESM-6 computer in Berlin. The other

Table 1. *Fractional coordinates and anisotropic thermal parameters ($\times 10^4$)*

Estimated standard deviations are in parentheses. The anisotropic temperature factor has the form:

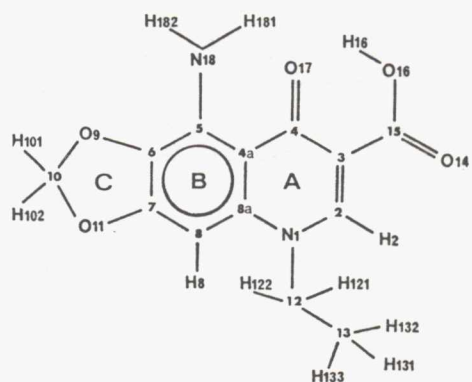
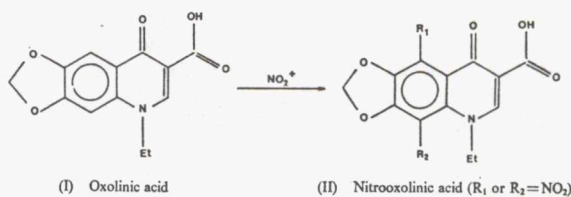
$$T=\exp[-2\pi^2(U_{11}h^2a^{*2}+U_{22}k^2b^{*2}+U_{33}l^2c^{*2}+2U_{23}klb^*c^*+2U_{13}hla^*c^*+2U_{12}hka^*b^*)].$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> ₁₁	<i>U</i> ₂₂	<i>U</i> ₃₃	<i>U</i> ₂₃	<i>U</i> ₁₃	<i>U</i> ₁₂
N(1)	6219 (5)	1770 (3)	-367 (2)	320 (18)	319 (17)	315 (16)	-3 (14)	-14 (14)	40 (14)
C(2)	6085 (6)	1402 (4)	-1229 (3)	448 (25)	385 (22)	320 (20)	46 (17)	-23 (18)	-31 (20)
C(3)	6682 (6)	250 (4)	-1483 (3)	469 (27)	363 (22)	279 (19)	-18 (17)	-10 (18)	-92 (19)
C(4)	7544 (6)	-631 (4)	-815 (3)	359 (23)	303 (20)	306 (19)	-52 (16)	16 (17)	-53 (17)
C(4a)	7720 (6)	-235 (4)	114 (3)	327 (23)	284 (19)	297 (19)	2 (16)	20 (16)	16 (17)
C(5)	8535 (6)	-1068 (4)	826 (3)	311 (22)	328 (21)	328 (20)	21 (17)	68 (17)	27 (18)
C(6)	8619 (6)	-592 (4)	1683 (3)	438 (26)	363 (22)	263 (19)	44 (17)	-44 (17)	67 (20)
C(7)	8002 (7)	587 (4)	1868 (3)	452 (27)	356 (23)	300 (20)	3 (17)	56 (18)	38 (20)
C(8)	7194 (6)	1426 (4)	1224 (3)	464 (27)	310 (21)	297 (20)	5 (16)	66 (18)	77 (20)
C(8a)	7067 (6)	995 (4)	330 (3)	361 (23)	318 (20)	271 (18)	13 (15)	5 (16)	-17 (18)
O(9)	9405 (5)	-1209 (3)	2466 (2)	703 (25)	455 (19)	305 (15)	53 (14)	-15 (16)	165 (17)
C(10)	8928 (10)	-429 (5)	3161 (3)	950 (45)	495 (29)	327 (24)	57 (21)	19 (26)	212 (29)
O(11)	8302 (5)	787 (3)	2780 (2)	776 (25)	429 (18)	257 (14)	6 (13)	68 (15)	108 (18)
C(12)	5558 (7)	3064 (4)	-189 (3)	481 (27)	325 (21)	388 (21)	28 (17)	29 (19)	99 (20)
C(13)	7100 (8)	4010 (5)	-28 (4)	695 (34)	366 (23)	582 (29)	-17 (21)	173 (25)	10 (24)
O(14)	5692 (5)	675 (4)	-3038 (3)	845 (28)	612 (22)	297 (16)	49 (16)	-52 (17)	-14 (20)
C(15)	6421 (7)	-53 (5)	-2461 (3)	583 (31)	482 (26)	305 (21)	-53 (20)	19 (20)	-120 (24)
O(16)	7053 (6)	-1179 (4)	-2670 (2)	1059 (33)	522 (22)	331 (17)	-114 (16)	34 (19)	38 (21)
O(17)	8067 (5)	-1728 (3)	-1038 (2)	763 (26)	374 (17)	380 (17)	-91 (14)	47 (16)	68 (17)
N(18)	9233 (6)	-2244 (4)	692 (3)	632 (29)	363 (21)	398 (22)	27 (18)	58 (20)	154 (20)

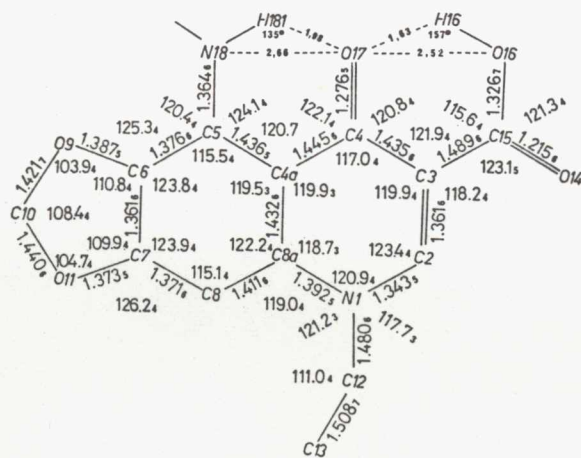
calculations were processed with the program *SHELX* on a CDC 3300 computer in Budapest. Scattering factors for bonded H atoms were taken from Stewart, Davidson & Simpson (1965) and for the remaining atoms from Cromer & Mann (1968) and Cromer & Liberman (1970). Final atomic coordinates and thermal parameters for non-hydrogen atoms are given in Table 1, the parameters for the H atoms with corresponding X-H bond distances in Table 2. The bond distances and angles for the non-hydrogen atoms, with estimated standard deviations derived from the full variance-covariance matrix, are shown in Fig. 1.*

Discussion. The nitration of 4,6,7-substituted quinolines can yield both 5- and 8-nitro derivatives depending on the nature of the 6,7 substituents (Heindel, Ohnmacht, Molnár & Kennewell, 1969).

* A list of structure factors has been deposited with the British Library Lending Division as Supplementary Publication No. SUP 31887 (16 pp., 1 microfiche). Copies may be obtained through The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, England.



(III) Aminooxolinic acid



except C(10) and C(13) which are out of plane by -0.204 and 1.415 Å respectively.

One of us (M.C.) is indebted to the D.A.W. der DDR and the Hungarian Academy of Sciences for providing the opportunity for studying the CORDAL method in Berlin.

References

- CROMER, D. T. & LIBERMAN, D. (1970). *J. Chem. Phys.* **53**, 1891–1898.
- CROMER, D. T. & MANN, J. B. (1968). *Acta Cryst. A* **24**, 321–324.
- FRANK, J., MÉSZÁROS, Z. & KOVÁCS, V. (1974). Hung. Pat. Appl. CI-1485.
- HEINDEL, N. D., OHNMACT, C. I., MOLNÁR, J. & KENNELL, P. D. (1969). *J. Chem. Soc. (C)*, pp. 1369–1371.
- KAMINSKY, D. & MELTZER, R. I. (1968). *J. Med. Chem.* **11**, 160–163.
- KUTSCHABSKY, L. & RECK, G. (1976). *The Application of the Convolution Molecule Method and Residual Analysis to the Determination of Organic Structures with Partially Known Molecules*, Summer School on Crystallographic Computing, Prague, 1975. Edited by F. R. AHMED. Copenhagen: Munksgaard. To be published.
- KUTSCHABSKY, L., RECK, G., KULPE, S. & HÖHNE, E. (1975). *Krist. Tech.* **10**, 731–739.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.